

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2001-276213
(P2001-276213A)

(43) 公開日 平成13年10月9日 (2001.10.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 M 1/12	5 0 0	A 6 1 M 1/12	5 0 0
1/10		A 6 1 F 2/22	

審査請求 未請求 請求項の数24 O L (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願2001-56231(P2001-56231)
(22) 出願日 平成13年3月1日 (2001.3.1)
(31) 優先権主張番号 09/517834
(32) 優先日 平成12年3月2日 (2000.3.2)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 501084857
レブラム・メディカル・デバイス・リミ
ティッド
LEVRAM MEDICAL DEVI
CES, LTD.
イスラエル国36601ネッシャー・ネッシャ
ー・サイエンス・パーク テクニオン
(72) 発明者 アミール・ランデスバーク
イスラエル国32000ハイファ・テクニオ
ン・シティー
(74) 代理人 100065950
弁理士 土屋 勝

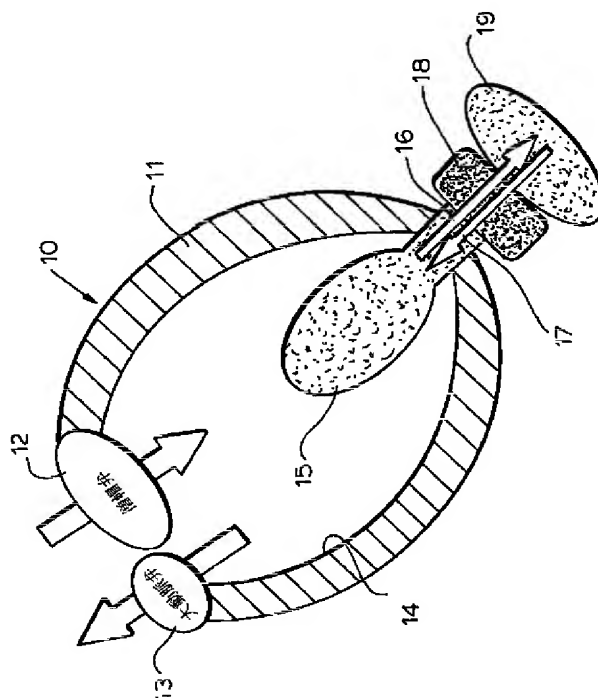
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心室補助方法及び装置

(57) 【要約】

【課題】通常心臓作用の心室補助システムは、心室壁の伸張を誘導しないで心臓のポンプ機能を補助するように、臨界時間で、臨界の存続期間毎に及び容量変化過程で膨張される制限された容量を持つ心室内デバイスを用いる。

【解決手段】障害心臓の心室10内に最大容量30mlの心室内室15を挿入し、この心臓の鼓動即ち拍動に合わせて膨張又は収縮を繰り返し、心臓の回復度に合わせた膨張度を漸減させ、最終的には取り外すことができるような制御器および電池を備える。例え何らかの原因で制御器が作動しなくても、危篤状態に陥るかもしれないが、心臓を全部人工心臓に取り替える例と比べて、その生還率は高いフェイルセーフ機能を備える。



【特許請求の範囲】

【請求項1】(a) 30mlの最大容量を持つ膨張できる心室内室を障害心臓の少なくとも1つの障害心室腔にその壁を通して挿入し、

(b) 前記障害心臓の通常機能と歩調して、各心拍によって前記心室内室の膨張に影響し、この膨張が障害心臓の各心室腔の出口弁の開口後或は障害心臓の各心室腔の壁の監視領域の検知された短縮後のみ開始され、各心室腔の放出相の期間中続行し、従って、心収縮相毎に心室内室の最大容量までの量各心室腔からの放出量を増加させ、

(c) ステップ(b)の各前記心室内室の膨張過程を制御して短縮を減少させ、同時に各心室内室の挿入前の心室壁短縮と比較して障害心臓の各監視された心室壁領域の伸張を防止し、

(d) 障害心臓の各前記出口弁の閉塞時に直ぐに各前記心室内室を減圧及び収縮させるステップを備えた心室の補助方法。

【請求項2】前記ステップ(b)の各心室内室の膨張及び心収縮期間中の心室壁運動のパラメータと、全般の心臓作用のパラメータとを測定し、その膨張過程で膨張中の心室内室の外形を制御し印加して、測定された心室壁運動を減少させ、従って各心室腔内の圧力増加及び心臓出力増加を得るステップを更に備えた請求項1に記載の方法。

【請求項3】前記心室壁短縮の少なくとも1つのパラメータ及び心収縮期間中の心室出力の少なくとも1つのパラメータを監視し、実時間或は心拍基線計算で選択的に前記心室壁短縮及び心臓出力の前記パラメータの測定に応答して、その膨張期間中の各前記心室内室の所望形状を決定し、前記所望形状に対応するように、ステップ(b)期間中の各心室内室の攣縮速度及び膨張速度及び形状を制御するステップを更に備えた請求項1に記載の方法。

【請求項4】前記パラメータは、心室直径である請求項3に記載の方法。

【請求項5】前記パラメータは、心室容量である請求項3に記載の方法。

【請求項6】前記パラメータは、心室壁歪みである請求項3に記載の方法。

【請求項7】前記パラメータは、心室流量である請求項3に記載の方法。

【請求項8】各前記心室内室はバルーンであり、各前記心室内室の膨張は、生理溶液を有する各バルーンの流体膨張によって達成される請求項3に記載の方法。

【請求項9】前記バルーンは、乳頭筋及び心室弁装置又は心臓循環又は導通システムに干渉しないで、障害心室腔にその心尖を通して或は各壁の他のアクセスに余裕がある部位を経て移植される請求項8に記載の方法。

【請求項10】障害心臓の心室腔にその壁を通して挿

入できる30mlの最大容量を持つ膨張できる心室内室と、

前記心室内室に接続されたコンピュータ制御作動器を含み、前記障害心臓の通常機能と歩調して前記心室内室の膨張及び攣縮を達成し、障害心臓の各心室腔の出口弁の開口後或は障害心臓の各心室腔壁の監視領域の検知された短縮後のみ開始し、各心室腔の放出相の期間中続行し、従って心収縮相毎に心室内室の最大容量までの分各心室腔からの放出量を増加させる手段と、

前記コンピュータ制御作動器に接続されて、前記心室内室の未膨張時の壁短縮との比較によって心室壁短縮を減少させるように前記心室内室の膨張過程を制御するための前記障害心室の壁短縮の少なくとも1つのセンサとを備えた心室の補助装置。

【請求項11】前記コンピュータ制御作動器を含む前記手段は、

心室壁短縮及び心臓出力のパラメータを監視する手段と、

帰還増幅ファクタを用いて所望及び評価された心臓出力間の差に基づいて、前記心室内室の膨張関数を訂正する手段とを含む請求項9に記載の装置。

【請求項12】前記センサから入力を受信し、出力で前記作動器を制御するコンピュータを更に備え、

前記コンピュータは、各心拍(n)毎に、

(a) n拍動で心臓出力及び作業を評価し、

(b) n拍動で評価された心臓出力及び作業を所望の心臓出力と比較して、心室内室の膨張関数が所望の心臓出力を達成するために訂正される速度を決定する帰還ループの利得を構成する増幅ファクタ(A_F)を決定し、

(c) 前記増幅ファクタ(A_F)を重畳関数(W

(t))と乗算して、操作者が帰還量を決定できるようにし、

(d) 心室壁短縮($S_n(t)$)を評価し、評価された壁短縮を所望の壁短縮($Des(t)$)と比較して徐々に増加する補正外形 $Err_n(t) = Des(t) - S_n(t)$ を求め、

(e) 膨張関数 $EXP_{n+1}(t) = EXP_n(t) + A_F \cdot W(t) \cdot Err_n(t)$ を発生させ、

(f) 前記膨張関数によって次の拍動(n+1)での心室内室の膨張を制御するようにプログラムされた請求項10に記載の装置。

【請求項13】前記コンピュータは、膨張関数及び膨張／攣縮の開始時刻を調整することによって、次の拍動

(n+1)で膨張／攣縮関数によって心室内室を制御する移植コンピュータであり、膨張／攣縮関数が次の拍動の開始前に心拍間で計算され、開始時刻が実時間で検知される請求項12に記載の装置。

【請求項14】前記重畳関数($W(t)$)は、前記操作者によって決定された時間関数であり、但し $0 \leq t \leq T$ 、 $t=0$ が膨張の開始時刻、 $t=T$ が膨張の終了時刻

である時に、 $0 \leq W(t) \leq 1$ である請求項12に記載の装置。

【請求項15】前記センサから入力を受信し、出力で前記作動器を制御するコンピュータを更に備え、前記コンピュータは、各心拍(n)毎に、

- (a) n拍動で心臓出力及び作業を評価し、
- (b) n拍動で評価された心臓出力及び作業を所望の心臓出力と比較して、追加入力に基づいて部分的に壁伸張に起因しない増幅ファクタを決定し、
- (c) 前記n拍動で心室壁短縮($S_n(t)$)を評価して、前記追加入力の1つとして心室壁短縮を形成し、
- (d) ステップ(c)の壁短縮の評価から可能な心室壁伸長を検知し、それによって前記追加入力の他のものを形成して、心室壁伸長時に警報を起動し、
- (f) 増幅ファクタ及び膨張の所望外形から、心室内室の膨張の時間過程を決定し、
- (g) 前記膨張関数によって次の拍動(n+1)での心室内室の膨張制御の時間過程を代表する膨張関数を発生させるようにプログラムされた請求項10に記載の装置。

【請求項16】前記コンピュータは、実時間で監視された心室壁の重大な短縮時又は出口弁の開口検知時に、前記心室内室の膨張を開始するようにプログラムされた請求項10に記載の装置。

【請求項17】前記コンピュータは、実時間で出口弁の閉塞検知時に前記心室内室の収縮を開始するようにプログラムされた請求項10に記載の装置。

【請求項18】前記コンピュータは、前記心室内室を胸内圧に接続するようにプログラムされ、前記作動器は圧縮できる心室外室と、前記心室外室及び前記心室内室間の接続管とを含む請求項17に記載の装置。

【請求項19】前記出口弁の開口及び閉塞を検知する手段を更に備え、この手段が次の、心室内圧及び大動脈圧又は心室内圧及び大動脈圧の間の勾配を測定する手段、

心室出口流量を測定するドップラー又は超音波又は電磁流量計、

心室内室容量を測定するための超音波又は電気的インピーダンス手段、

心室壁短縮を測定するための歪みゲージ手段及び

心音を検知する手段の少なくとも1つを含む請求項10に記載の装置。

【請求項20】心室壁の保存された機能領域に基づいて装置を最適化するために、局所的な心室壁運動に基づいて心室内室膨張のタイミング及び外形を監視するための監視手段をさらに備え、前記監視手段は、

心室壁上の解剖学的点間の心室直径又は距離を測定する手段及び心室壁内の歪みの局所変化を測定する手段の少なくとも1つを含む請求項10に記載の装置。

【請求項21】前記作動器は、作動モータによって操作

された注射器ポンプ、ふいご又は柔軟な膜からなるグループから選択される請求項10に記載の装置。

【請求項22】前記作動モータは、電気モータ、移植された心臓及び患者自身の骨格筋からなるグループから選択される請求項21に記載の装置。

【請求項23】前記センサは、前記心室壁或は心室内室上に少なくとも1つの音響マイクロメータを含む請求項9に記載の装置。

【請求項24】前記心室内室の容量を測定するための少なくとも1つの前記心室内室上のセンサと、心室圧を測定するための前記心室内室上の追加センサとをさらに備えた請求項22に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、心室補助方法及び装置に関し、特に、心臓移植が必要とされ得る段階、特に障害心臓を補助し、末期の心不全の進展を遅延させることができる心室補助デバイス(VAD)に関する。また、本発明は、心室補助デバイスを操作するためのアルゴリズム及び心室補助デバイスをを用いた障害心臓を維持する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】全表面によって基準化された標準心臓出力は、1平方メートル当たり分当たり、略3.5リットル(リットル/分/m²)である。通常、心臓の補助は、患者の心臓出力が1.8~23リットル/分/m²の好適血液灌流を維持するのに必要な十分な血液供給量以下に低下する時に必要である。十分な流量が供給されない不全は、『心収縮不全』として定義される。しかしながら、60歳を越える50%以上の患者は、『拡張不全』として定義される不十分な心室充満及び組織鬱滞を示す。心臓の補助は、従来の薬物療法が無効と検証された段階で心臓不全を患った患者の処置に使用される。

【0003】うっ血性心不全(CHF)は、低心臓出力及び組織鬱滞の徴候及び症状並びに心臓肥大によって臨床明らかな経時的に進行する慢性障害である。低心臓出力は、生命器官(肝臓、腎臓及び脳)への減少させられた血液灌流に至る。またCHFは、生命を脅し、入院を必要とする肺鬱滞(再発性肺水腫)によって特徴付けられる。CHFは、日々の活動を制限する激しい症状に関連し、生命の貧弱な品質によって衰弱させられる病気である。CHFは60歳より上の患者の入院の最もありふれた理由である。CHFは、心臓血管疾患(心筋への血液流に影響する病気)、慢性高血圧症(高血圧)、無能症、心臓筋肉又は弁の炎症、物質蓄積(アミロイド)及び先天性心臓問題を含む種々の病因論を持っている。

【0004】心臓血管の病気(CVD)は、先進国でトップの死亡原因を示す。CVDは、1995年の米国での960,592人(その年の全死亡者の41.5%)を数えた。米国国立心肺血液学会(NHLBI)及び米

国心臓協会によれば、米国には、うっ血性心不全（CHF）を患った約500万人の患者がおり、毎年400,000及び500,000間の人々が新しく患者と診断されている。その長期生存率は低く、CHF患者の5年以内での死亡率が男性で75%、女性で62%であり、一方非代償性心不全を持つ患者では死亡率が毎年60%である。

【0005】うっ血性心不全（CHF）を患った患者は、最初薬物で処置される。従来の薬療は、CHFの進行を遅延させ得るが治癒しない。（血管形成術及びバステント取付のような）心臓学的介入、（心臓バイパス手術、心筋形成術、Battista方法として知られている部分的な心室切開術のような）外科手術及び機械的デバイスは、薬物療が無効又は不十分であると検証された時にしばしば考慮される。患者の生命品質を脅したまたは弱める心臓の電気的外乱は、ペースメーカー及び移植できる除細動器によって効果的に処置された。

【0006】しかしながら、うっ血性心不全は効果的に専念されなかった。現在、末期CHFを処置する唯一の方法は、心臓移植である。一時的及び恒久的な心臓補助デバイスの要求は、著しく大きく、1993年で40,000〜70,000人の患者が生命維持補助デバイス又は全体的な人工心臓を必要とし、追加の80,000〜200,000人の患者が外科手術（心筋形成術又は心臓ブースタ）による生命改善の特性を必要としていた。

【0007】心室補助デバイスは、以下のために必要である。回復への橋渡し、即ち心臓が重大な損傷を受けたが、もし十分に支援すれば回復することができる患者のための心臓補助。この橋渡しは、心臓がそのポンプ能力を回復するまでの補助を形成するために、外科手術後の心臓補助デバイスの使用を含む。心臓の一時的補助は、主に心不全による損害を防止又は減少させ或は十分な血液循環を支援する意向である。

【0008】移植への橋渡し、即ち心臓移植を待っているが予定されていず、心不全が薬物療法に無応答である患者。

【0009】現存する一時的機械的心臓デバイスは、3つのグループに分類される。

【0010】1. 心肺バイパスから切り離される不全による心臓開口手術後の心不全の患者のためにしばしば用いられた大動脈内バルーンとしての数時間用の一時的な心臓補助。

【0011】2. 心臓移植への橋渡しとしての長期（数日、数週間、数ヶ月）心室補助デバイス（VAD）。

【0012】3. 全体的な人工心臓（TAH）による恒久的な補助。

【0013】大動脈内バルーンポンプ（IABP）
IABPは、20年以上の間臨床的に使用された。このIABPは、下行性大動脈内に挿入され、心拡張期に膨張し、心収縮期に萎むバルーン（30〜50ml）から

なる。IABは、0.5リットル／分／m²以下の心臓出力を増加させる。この結果、IABは、血液灌流の改善によって障害心臓を補助する仕様になっていたが、あるスレシールド値を心臓出力に要求して、心臓のポンプ機能を引き継ぐことができない。結果として、これは、予備的な補助心臓デバイスでない限り、軽いレベルの機械的補助を要求する患者のみの処置に用いることができる。このデバイスは、エネルギー消費を減少させ、心臓が回復するのを許容する。しかしながらIABPは、重症の血栓合併症の高危険度の故に短期の循環系補助のためにのみ使用された。

【0014】心室補助デバイス（VAD）
VADは、障害心臓の片側又は両側の完全なポンプ機能を引き継ぐ。これらは補助された心室を衰弱させる。左心室補助デバイスは、食品医薬品局によって心臓架橋移植術としての使用のために承認されて、ドナー心臓を待っている患者を生かせる。また、これらのデバイスは、心臓が不全であるが、術後生命切迫心不全に患者を含む（衰弱している）心筋層の動作を減少させることによって回復することができ得る患者での使用のために承認された。

【0015】下記にリストされる1ダース以上の会社は、CHF患者に症状の軽減を持つ長期支援及び／または心臓移植に代わるものを提供する左心室補助製品から全体的な人工心臓までの範囲のデバイスを開発している。これらの内幾つか（Thermo Cardio Systems、Thorotec、Abiomed及びBaxter Healthcare）は、米国市場で心室補助製品を扱っている。一般に心室補助デバイスは、処置期間が2、3時間から2、3週までに亘り、或は殆ど制限数の月で一時的基準で用いられている。しかしながら、幾つかのデバイスは長期使用のために用いられて、一生の補助システムと考慮することができる。今日までそのような一生の補助は、まだ開発中で実験的段階にあり、食品医薬品局によって承認されていなかった。

【0016】VADには、5種類の主要な型式、ローラーポンプ、遠心ポンプ、空気式デバイス、電気デバイス及び直接機械的作動器がある。

【0017】これらのデバイスは、仕様、適用及び持続期間が異なる。ローラー及び遠心ポンプが心臓手術を患う患者の短期（即ち、数時間）支援に承認されている。これらのデバイスは、患者が安全に支援することができる時を厳しく制限する非拍動性血液流量を発生させる。また、これらポンプは、正常に稼働していることを保証し、周期的監視を形成するために、追加の医療要員を必要とする。

【0018】また、移植橋渡し、可能な限り長期心臓補助は、移植できる軸性流量及び遠心ポンプによって達成されてもよい。心臓ポンプ技術を追求する会社例は、Jarvik研究所と、Medtronic社と、3M株

式会社と、Kirton Medicalと、Micromed技術会社と、Cardiac Assist技術会社とを含む

【0019】高速ポンプは、最近国立航空宇宙局（NASA）と共同開発されたMicromed社によって開発された。この小型化されたDeBakey/心室補助デバイス（30mm×76mm）は、既に市場に出ている携帯用心臓補助デバイスの寸法の略1/10で作られて、たった93グラムである。

【0020】空気式デバイスは、臨床的使用のために承認された最初のものであった。1997年12月からAbiomed社によって開発され製造されたBVS5000は、唯一の承認されている製品であり、可逆性心不全の処置のために回復への橋渡しデバイスとして米国食品医薬品局によって承認されている全循環系の補助を形成することができる唯一のデバイスである。BVS-5000（BVS）は、心臓の休止、その作用の起動及び回復を許容する、空気式体外両心室補助デバイスである。しかしながら血液は、身体外で循環して、患者が移動できない。米国でのBVSの市場投入の会社の最初の通年は1994年であった。

【0021】Thoratec製薬会社は、経皮的空気式駆動ラインによって外部装置に接続された移植できる空気式補助デバイスを開発した。このシステムも、心臓移植への橋渡しとして食品医薬品局によって承認された。最終的に、電気式VADは、移植できる制御器、二次電池及び充電器（二次コイル）と完全に移植できる。主要な電気式拍動性移植ポンプは、Novacor N-100（Baxter Healthcare社）、Heartmate 1000 NELVAS（Thermo CardioSystem社）及びペンシルベニア州立大学のシステムである。

【0022】1998年9月において、Baxter及びThermo Cardio System社（TCS）からの最初の2つの移動性移植できる左心室補助システム（LVAS）は米国で承認された。TCSの移植できる電気式Heartmate LVASは、1994年から市場に出された。ヨーロッパでは、Baxter Novacor LVASは、1994年から商業製品として承認されていた。これらのデバイスは、患者が移植を待っている間、病院外で生活するのを許容するので、第1世代技術上に重大な進歩を提供した。Baxter Novacorは、患者の腹部で移植されて、心臓の左心室に接続される電気機械的ポンプである。このシステムは、外部の携帯用電子制御器によって操作されて、患者の代表的に腰回り、肩掛けベスト又は背中に着込むバッテリーパックによって給電される。ほぼ900人の患者は、世界中でNovacor LVASを受け入れ、現在2人の患者がこれらのオリジナルデバイスで3年以上の間支援されている。ヨーロッパにおいて、こ

のデバイスは、VAD補助又は心臓移植を必要としない範囲で、20人以上の患者の心臓を回復するために手助けした。

【0023】直接機械的作動器は、Cardio技術会社によって採用された異なる取組である。この会社は、心臓の外側回りに配置された半月状デバイスを追求する。このデバイスは、血液流量を向上させるために外部圧力を印加する。肥大心臓の寸法を減少させる仕様の幾分類似したデバイスは、Acorn Cardiovascular社によって開発中である。またAbiomed社は、心室増加を形成するために心臓に巻回される仕様の心臓増強システムの早期開発段階にある。

【0024】3種の追加の外科的方法、1）動的心筋形成術、2）部分的心室切開術又はBatista手術及び3）経皮のトランス心筋脈管再生（PTMR）は、最近、残存性心臓作用を改善するために、心臓の補助に代わるものとして開発された。しかしながらこれらの方法は議論の余地がある。

【0025】動的心筋形成技術において、外科医は、心拡張期間中に心臓を同期的に絞るために、衰弱した心臓回りに患者の幾つかの骨格筋を巻きつけて再配置された筋肉を刺激する。動的心筋形成術は、組織を激しく侵す複雑な外科手順を伴う。またMedtronic社は、広背筋を用いたペースメーカー使用技術の臨床的研究にも関係した。

【0026】経皮のトランス心筋脈管再生（PTMR）は、心臓筋肉への血液流量を改善するために、左心室に約50の小穴を開けることを伴う最近承認されたカテーテル基準のレーザ手術である。レーザ手術は、血管形成術又はバイパス手術の候補でない重症のアンギナを持つ患者のために経済的移植の代わりを提供する。この取組の基礎をなす精密機構は議論の余地がある。

【0027】

【発明が解決しようとする課題】本発明の主要な目的は、早期デバイスの欠点から解放され、特に障害心臓の補助に有効であり、幾つかの場合で障害心臓の本来組織の心臓作用を改善することができ得る、改善された心室補助デバイスを提供することである。

【0028】また、発明の目的は、障害心臓を補助する改善された方法を提供することである。

【0029】発明のまだ更なる目的は、早期システムの欠点を回避することができ、形成された補助がより信頼でき、補助された心臓上のエネルギー消費が最小限にすることができる心室補助のための方法及び装置を提供することである。

【0030】

【課題を解決するための手段】これらの目的は、本発明に従って、（a）30mlの最大容量を持つ膨張できる心室内室を各々障害心臓の障害心室腔（左、右又は両方）にその壁を通して挿入し、（b）障害心臓の通常機

能と歩調して、各心拍によって各心室内室の膨張に影響し、この膨張が障害心臓の各心室腔の出口弁の開口後或は障害心臓の各心室腔壁の監視領域の検知された短縮の後にはのみ開始し、各心室腔の放出相の期間中続行し、従って、心収縮相毎に心室内室の最大容量までの量各心室腔からの放出量を増加させ、(c)ステップ(b)の各心室内室の膨張の時間過程を制御して、各心室内室の挿入前の心室壁短縮と比較して障害心臓の各心室壁の短縮を減少させ、(d)障害心臓の各出口弁の閉塞時に直ぐに各心室内室を減圧及び収縮させるステップを備えた心室補助方法で達成される。

【0031】本発明の方法は、更にステップ(b)の各心室内室の膨張期間中に心室壁運動を測定し、測定された心室壁運動を減少させるために、膨張中の心室内室の外形を膨張過程で制御し、従って、各心室腔内の圧力の増加及び心臓出力の増加を得るステップを備える。

【0032】本発明によれば、心室壁短縮の少なくとも1つのパラメータ及び心室出力の少なくとも1つのパラメータは、心収縮期間中及びこれらのパラメータの測定に応答して実時間で或は心拍基線計算で選択的に測定することができ、各心室間室のためにデザインされた形状が決定され、心室間室の形状と膨張及び収縮比とが所望形状に対応するように制御される。

【0033】監視できる壁短縮のパラメータは、本発明の好ましい実施例において、心室直径、心室容量及び心室壁歪み又は心室流量である。好ましくは、心室間室は、コンピュータ制御される膨張を持つバルーンであり、片側の心室腔又は両方の心室腔に移植される。

【0034】装置に関して、システムは、(a)30mlの最大容量を持つ膨張できる心室内室を各々障害心臓の障害心室腔(左、右又は両方)にその壁を通して挿入し、(b)障害心臓の通常機能と歩調して、各心拍によって心室内室の膨張に影響し、この膨張が障害心臓の各心室腔の出口弁の開口後或は障害心臓の各心室腔の壁の監視領域の検知された短縮の後にはのみ開始し、各心室腔の放出相の期間中続行し、従って、心収縮相毎に心室内室の最大容量までの量各心室腔からの放出量を増加させ、(c)ステップ(b)の各心室内室の膨張過程を制御して、各心室内室の挿入前の心室壁短縮と比較して障害心臓の各心室壁の短縮を減少させ、(d)障害心臓の各出口弁の閉塞時に直ぐに各々心室内室を減圧及び収縮させるステップを備えることができる。

【0035】この装置は、センサからの入力を受信し、その出力で作動器を制御するコンピュータを持つことができ、このコンピュータは、各心拍(n)毎に、(a)n拍動で心臓出力及び作業を評価し、(b)n拍動で評価された心臓出力及び作業を所望の心臓出力と比較して増幅ファクタ(A_F)を決定し、(c)操作者で決定される重畳関数($W(t)$)を増幅ファクタ(A_F)に乗算して、帰還ループの強度を発生させ、(d)心室壁短

縮($S_n(t)$)を評価し、評価された壁短縮を所望の壁短縮($Des(t)$)と比較して、差 $Err_n(t) = Des(t) - S_n(t)$ を求め、(e)膨張関数 $EXP_{n+1}(t) = EXP_n(t) + A_F \cdot W(t) \cdot Err_n(t)$ を発生させ、(f)膨張関数 $EXP_{n+1}(t) = EXP_n(t) + A_F \cdot W(t) \cdot Err_n(t)$ によって次の拍動(n+1)での心室内室の膨張を制御するようにプログラムされている。

【0036】有利には、コンピュータは、膨張の開始時刻及び膨張作用を調整することによって膨張関数によって次の拍動(n+1)で心室内室を制御するコンピュータである。

【0037】増幅ファクタ(A_F)は、各拍動で重畳関数($W(t)$)に乗算され、但し $0 \leq W(t) \leq 1$ 、 $0 \leq t \leq T$ 及び $t=0$ が膨張の開始時刻であり、 $t=T$ が膨張の終了時刻である。

【0038】コンピュータは、センサから入力を受信でき、出力で作動器を制御することができ、このコンピュータは、各心拍(n)毎に、(a)n拍動で心臓出力及び作業を評価し、(b)n拍動で評価された心臓出力及び作業を所望の心臓出力と比較して、追加入力に基づいて部分的に壁伸張に起因しない増幅ファクタを決定し、(c)n拍動で心室壁短縮($S_n(t)$)を評価し、追加入力の1つとして心室壁短縮を形成し、(d)ステップ(c)の壁短縮の評価から可能な心室壁伸長を検知し、それによって追加入力の他を形成し、心室壁伸長時に警報を起動し、(f)増幅ファクタ及び膨張の所望外形から、心室内室の膨張の時間過程を決定し、(g)膨張関数によって次の拍動(n+1)での心室内室の膨張制御の時間過程を示す膨張関数を発生させるようにプログラムされている。

【0039】出口弁の状態を検知する手段は、次の、心室内及び大動脈圧又は心室内及び大動脈圧間の勾配を測定する手段、心室の出口流量を測定するドップラ、超音波又は電磁流量計、心室内室の容量を測定するための超音波又は電氣的インピーダンス手段、心室壁短縮を測定するための歪みゲージ手段及び心音を検知する手段の少なくとも1つを含むことができる。

【0040】上記及び他の目的、特徴及び利点は、添付図面を参照して次の記述から容易に明らかになる。

【0041】

【実施例】図1には、障害心臓の左心室10が示され、これは、心室壁11と、僧帽弁12の入口と、出口即ち大動脈弁13とを備える。心室腔14内には、作動器18から例えば矢印16及び17の方向で生理的液体流によって膨張及び収縮することができるバルーン15の形態の心室内室が形成される。一方心室外室は19で示される。流体は、作動器18で制御されるように、外室19から内室15に前後に移動する。

【0042】従って本発明のVADは、2つの室、心室

内室即ちバルーン（IVC）及び心室外室19からなる。本発明のデバイスは、障害心臓の全機能を代替えるものではなく、単に追加の心臓出力を加えるのみで、従って1分当たり約2.5リットルの低レベル自然心臓出力を1分当たり2リットルまで増加させる。30mリットル/拍動以下の追加拍出量は、1分当たり約70回の心拍数で形成され、それ故、心室内室15の容量が30ml以下にできる。

【0043】VADは、心室の心収縮機能を改善し、それ故心臓の流体（血液）放出能力を改善する。改善された心収縮機能及び心収縮圧の増加は、心室壁に課された負荷状態を変えることによって調停される。放出量の増加は、左心室（LV）のLV圧の増加と、心室内室（IVC）膨張及び生理的心臓短縮の合同貢献とから得られる。このVADは、左心室の迅速な非活性化に起因し左心室伸展性を増加させる早期拡張の間に迅速な心臓壁短縮を課すことによって左心室充満（心拡張作用）を改善する。

【0044】デバイスは、心収縮期間中に1.6ワット以下の外部作業を形成し、平均（心収縮期及び心拡張期）電力が0.5ワット以下である。この結果、妥当な電気機械的効率による熱及びエネルギー考慮から、操作の示唆モードに基づくデバイスは、胸部の内側に移植され、移植されたバッテリー又は他の天然動力によってエネルギー化することができる。

【0045】要約すると、主要概念は、（a）心室内室（IVC）/バルーンの心室腔への挿入、（b）デバイスの膨張及び収縮の適切なタイミングの制御、（c）適切な容量及び膨張/収縮外形の制御、（d）心収縮期間中の心室作業を劣化させないで、そのエネルギー消費を増加させないような方法での上記（b）及び（c）の形成、（e）追加された外部作業の殆どが血液で行う作業に転換するような上記（b）及び（c）の形成、（f）心拡張期間中に心室伸展性及び冠状動脈の灌流を改善するような方法での（b）及び（c）の形成である。

【0046】適切な起動の重要性および操作モードを理解するために、生理的心臓の機械的機能の幾つかの短い要約が必要とされる。

【0047】心収縮機能

【0048】1. 通常心臓によって発生された外部電力は、心収縮圧が120mmHgであり、放出量が70mlであり、心収縮期間が0.2秒である時に、心収縮期間中に5.5ワットのみである。

【0049】2. 120mmHgの心収縮圧に抗して放出量を20ml増加させるために、心収縮期間に必要な電力が1.6ワットのみである。

【0050】3. 直接機械的心室補助でなされるように筋肉短縮及び左心室圧縮は、アクチン-ミオシン・クロスブリッジ（Xbs、筋肉の運動単位）によって発生された平均力を減少させる。

【0051】4. 心収縮（離心性作業）期間中の左心室膨張が左心室機能を劣化させ、それで、小振動を行なう。

【0052】5. 筋肉短縮の減少は、Xbsが強い力発生状態にある時間を増加させ、力発生モータの効率周期を増加させる。

【0053】6. 筋節（筋肉収縮素子）によるエネルギー消費は、高活性化（遊離カルシウム水準）で短縮速度の増加で増加する。

【0054】心拡張機能

【0055】7. （老年で50%以上の）障害心臓の重大数は、心拡張期不全即ち、左心室を充満させる不全を患う。

【0056】8. 早期心拡張期での左心室伸展性の減少、早期充満の減少は、筋肉拡張量（規定タンパク質からの弱められたカルシウム解離）の減少に部分的に帰する。

【0057】9. 等容性拡張期間中の筋肉短縮は、迅速な力減少及び非活性化に起因し、結合カルシウムを減少させ、筋肉（心室）伸展性を増加させる。

【0058】10. 心室負荷状態特に前負荷（衰弱中）の改善は、（例えば、僧帽弁交換後及び心室補助デバイスによる長期衰弱後の左心室改築）の通常機能の長期の筋肉改築及び重大な復元に起因してもよい。

【0059】生理的心臓の上記特徴は、心室内デバイスの制御が電気活性、大動脈圧或は心音のみに頼ることができないが、心室機構即ち心室直径/容量又は壁歪みに基づき、大動脈弁の開口及び閉塞タイミングに基づくべきであることを暗示することに注目せよ。

【0060】このVADは、生物学的な心臓機構の生理的特徴を用いるようにデザインされる（特に項目#3、4、5、9、10-上記）。

【0061】1. 本デバイスは、2つの室即ち、心室内室（IVC）及び心室外室からなる。心室内室の容量は、30ml以下である。

【0062】2. このVADは、左心室圧力-容量ループ（図3）を変えることによって、心収縮機能を改善し、左心室で行なわれた外部作業を増加させる。それは、（a）左心室壁によって発生された圧力及び（b）放出容量を増加させる。

【0063】3. 心収縮圧の増加は、左心室壁（相BC）に殆ど等容性養生を課して、左心室壁短縮を減少させることによって達成される。

【0064】4. 放出量の増加は、（a）LV圧の増加及び（b）心室内室（IVC）膨張及び左心室壁短縮の合同貢献から得られる。

【0065】5. 上記は、大動脈弁の開口後にIVC膨張を同期化することによって達成される。更に、最大効果は、心室流量が最大である時に、もしIVC膨張量が放出相の早期で最大であるならば、達成される（図4及

び10を注目)。

【0066】6. LA-VADは、(a)左心室の迅速な空っぽ化(図3の相CDA)を形成して、左心室容量を減少させ、(b)早期拡張相(相CD)期間中に課された左心室壁短縮による左心室壁伸展性を増加させることによって、左心室の心拡張機能及び左心室充満を改善する。

【0067】7. IVC収縮/圧縮は、大動脈弁の閉塞後に開始すべきであるが、等容性拡張相の期間中になるべく早く開始すべきである。

【0068】8. 左心室直径、心外膜の歪み又は心室容量は、心室伸張(離心性作業)を回避するために、IVC膨張の外形を調整するために監視される。

【0069】平均外部電力(P)は、心臓出力(トCO)を1分当たり0.5リットル増加させるために必要であり、心収縮圧(P_{sys})が約120mmHgである間に、0.14ワットの機械電力のみである。よって、

【0070】 $P = 1 / 456 \quad \text{トCO} \quad P_{sys} \quad (\text{ワット})$

但し、 P_{sys} が(mmHg)で測定され、トCOが(リットル/分)で測定される。

【0071】この結果、熱及びエネルギー考慮から、妥当な電気機械的効率を有するデバイスが胸内に移植され、移植されたバッテリーによって給電することができる。

【0072】図3において、障害心臓の圧力容量ループは、心室補助デバイスを持つものが濃いラインで、心室補助デバイスなしが薄いラインで示される。ループは心室で行なわれた作業を示し、補助デバイスが破線に示されるように作動している時には、血液で行なわれた外部作業の追加の増加がある。

【0073】図4は、VADの心室内室の膨張及び収縮の時間過程を示す。また図4は、左心室圧、大動脈圧、左心室壁運動の効果及び心室内室血液容量の変化を示す。

【0074】図2は、実用性の研究での心臓に関するセットアップを示すが、少数のセンサが要求され得る以外、障害心臓に応用された実施例に適用できる。心臓は20で示され、右心房がRAで、右心室がRVで、左心室がLVでラベル付けされる。左心室は、コンピュータ26即ちモータ制御コンピュータによって操作されたモータ制御器25のステップモータ24からトランスミッション23を経て駆動される注射器ポンプ22によって膨張及び収縮させられたVAD21を含む。コンピュータ27は、音響マイクロメータ(超音波結晶)28、圧力トランジューサ29及び流量計31からデータを分析する。ポンプ22の位置は、エンコーダ入力に供給されて、VADの膨張度を示す。データ収集システム30は、センサ及びトランジューサ入力をコンピュータ1にサンプル化して供給するために使用される。

【0075】従って、心室内室の膨張外形を制御するた

めの可能なアルゴリズムは、図5及び6に示される。特に図5は、膨張期間中の外形が心室壁短縮の特性に基づく、心室内室膨張の調節の自動モードのためのフローチャートを示す。

【0076】図6は、心室壁機能が劣化しないような連続制御と関連して、外形が手動で決定される膨張を調整するためのフローチャートである。

【0077】それ故、心臓出力を増加させるための全体のアルゴリズムは、心室腔容量の制御のみに基づかないが、心室腔圧力の制御及びIVCの膨張及び攣縮比並びに形状に基づく。

【0078】デバイスは、持続された上昇圧を発生させる心室壁能力を改善することが目的である。心室内室膨張は、心室外に血液を押し出すのみでなくて、心室壁によって持続された心室腔の内側で発生された圧力を制御することを目指す。心室から放出された血液量を増加させるためには、心臓流出が心室圧及び末梢循環系インピーダンスによって決定されるので、循環系の所定インピーダンスで心室腔内の圧力を増加させることが必要である。心室壁が発生できる最大圧は、心室が短くならない時に得られる。心室壁短縮は、力-速度相関として示された現象に主に関連する発生された圧力を減少させる。それ故、IVC膨張は、心室壁ストレス及び発生された心室圧の増加を許容する心室壁短縮を減少させるために使用される。この結果、心室内室の容量膨張は、一部が障害心室壁短縮を補償するために使用されるが、残りが心室流出に追加される。

【0079】しかしながら、IVC膨張は心室壁伸張に起因しないように制限されている。電気的刺激前或は攣縮(離心性作業)期間中の筋肉の伸張は、筋肉の細胞骨格を損傷させ、筋肉の力発生能力を徐々に劣化に導き、その静止力即ち硬直を増加させる細胞死(細胞消滅)に至る。この結果、IVC膨張の不適當な制御は、心収縮期間中の発生された圧力の減少及び心拡張期間中の心室の弱められた充満に至る。

【0080】最大限に発生された圧力を達成するためには、心室短縮が最小化されるように、心室内デバイスの膨張が制御される。これは、心室壁運動の測定値が心室内デバイス制御器に帰還された時に実時間で或は心拍基線調節によって実行することができる(図5及び6を参照)。心拍基線調節において、心室短縮のパラメータは、増幅ファクタ(A_F 、図5)との乗算後にIVC制御器に帰還される。これは心室壁短縮を減少させる。

【0081】しかしながら、正確な効果は、心室壁機能が複雑(非線形)であるので、時間変化及び空間的不均質を予測することができない。それ故、アルゴリズムは、心室壁短縮を徐々に減少させるが、追加された流出がIVC(図5)によって形成される間に、より高い心室腔圧を許容する連続的な繰返しに基づく。次の拍動間に得られた測定パラメータは、(負帰還及び増幅/減

衰後に)再び供給され、IVC膨張の第1の近似外形を修正するために使用される。数回のくり返し(10回以下或は操作の開始から10秒)後に、IVC膨張の所望外形が達成される。

【0082】この方法は、(心臓に課された負荷状態を変える)身体活性及び種々の心拍数で、その長期操作期間中に略実時間でIVC作用の連続変形を許容する。

【0083】心拍基線適合制御は、(2~3回内での拍動修正で)十分早く高周波振動を防止するので、実時間法に亘って操作の好ましいモードである。IVC膨張が単一拍動内で決定される実時間法は、心室壁機能を劣化させる膨張速度に起因するで波動の危険を伴う。(心室壁は、負荷状態の振動又は励起に敏感である)。

【0084】略実際に予想された操作において、IVCは、上記に定義されるように最大電力で操作されないが、心室短縮を部分的にのみ減少させる。目的は、生命品質の相当な改善を許容する最小限必要とされた恒久作業(動作)を加えることである。通常、心臓出力が約3.5リットル/分/m²であるが、1.8リットル/分/m²以下の心臓出力が生命と両立せず、臓器への低灌流及び死亡の原因となることに注目せよ。(大動脈バルーンが0.5リットル/分以下の追加血流を形成し、術後性心臓ショックの殆どの場合(85%)に十分な補助を形成する)。同様に、本デバイスは、追加の1リットル/分即ち1拍動につき10~15mlを供給すべきであると規定される。フル電力下では、心室のエネルギー消費が最大(心臓の最大のエネルギー消費が等容性攣縮にある)であり、デバイスのエネルギー消費も増加するので、フル電力で動作させるのを望まない。それ故、IVC膨張の正確な大きさは、所望の心臓出力によって決定される。

- 【0085】制御下にあるIVC膨張のパラメータは、
- 膨張の開始時刻、
 - 膨張速度(膨張の初期速度及び終期速度)、
 - 最大容量、
 - 膨張の終端時刻である。

【0086】膨張の開始時刻

膨張の開始時刻は、心室壁の監視された部位の重大な心室壁短縮の開始時刻によって定義される。均質心室壁のために、開始時刻は、心室出口弁の開口によって決定される。(心筋の部位が壊死して線維組織と置換された)心室動脈瘤の場合のような不均質心室壁構造のために、膨張の開始時刻は、保存された心筋層(心臓の壁組織)の性能によって決定されてもよい。

【0087】心室攣縮及び圧力発生は、心室壁の動脈瘤(線維)部位の隆起及び保存された心筋層の短縮に起因する。保存された心筋層は、大動脈弁が閉じて心臓の血液が放出されない間に動脈瘤壁上で作業を行なう。この場合、IVCは、動脈瘤壁の拡張及び隆起を補償するために、心室出口弁の開口前で拡大することができる。こ

れを可能とするために、膨張の開始時刻は、心室の保存された機能領域(関心領域)の短縮を監視することによって決定され、デバイスのセンサの幾つかが関心領域に配置される。(これらセンサが後述される)。それ故、開始時刻は、出口弁の開口時の全般パラメータによって、部位パラメータによって決定されてもよい。

【0088】膨張速度及び膨張の時間過程は、図5で定義されるアルゴリズムによって明白に決定されてもよい。しかしながら、増幅ファクタ(A_F)を定数でなく時間関数($A_F(t)$)となすことによって膨張の時間過程の変調を許容する幾つかの柔軟性がある。増幅ファクタ(A_F)は、各くり返し(拍動)で経験的観察(後述)に基づいて操作者によって決定される重畳関数($W(t)$)と乗算され、膨張時間内の帰還ループの大きさの変化を許容する。(0 ≤ $W(t)$ ≤ 1、但し、 t は、膨張の開始時刻(0)及び膨張の終端時刻(t)間で変化する、0 ≤ t ≤ T)。操作のデフォルトモードは、定数の重畳関数を持っている($W(t) = 1$)。しかしながら、重畳関数は、以下の観念に基づくIVC膨張の最適化を許容する。通常及び障害心室からの血液放出量は、心室出口弁の開口直後の、放出相の初期相で最大である。この結果、心臓出力への心室壁の主要な貢献は、放出の早期相で得られる。膨張の早期相でのより高い増幅ファクタは、心臓出力への心室壁短縮の貢献を減少させるが、心室腔圧を増加させる。膨張の終端相でのより高い増幅ファクタは、心室壁がより長期間に圧力を持続するのを許容することによって、放出相の存続期間の伸長を許容する。

【0089】それ故、重畳関数は、心臓出力への心室壁の貢献、最大心室腔圧及び放出相の存続期間の調節を許容する。

【0090】膨張の早期相での帰還係数の大きさが高くなればなる程、心室壁短縮の心臓出力への貢献が低くなる。

【0091】更に、重畳関数は、患者から本デバイスを外すために使用されてもよい。放出早期相での帰還ループの大きさを減少させることは、即ちIVC膨張($W(t) = 0$ 、 t は0に近づく)の早期相での重畳関数の減少は、心臓出力に対する心室壁短縮の貢献度を増加させる。重畳関数は、障害心臓の作業の変調を許容して、障害心臓が通常負荷状態に漸進的に適応するのを許容する。補助デバイスが作動している時には、障害心臓直径の漸減があることが予想される。それ故、デバイスが心臓直径の漸減及び殆ど正常な心臓出力を発生させるその能力の漸進的回復を許容することは、予想される。それ故、デバイスは、『回復への橋渡し』として使用することができ、数ヶ月後に、心臓移植手術の必要性なしにデバイスを外すことが可能である。その場合、心臓は、デバイスによって一般的負荷状態に徐々に順応させ、デバイスの補助を徐々に減衰させるべきである。

【0092】心室内室の膨張容量は、所望の心臓出力が達成するまで或は他の限定最大値が達成されるまで増加される。その限定最大値は、心室壁の伸張の開始であることができる。バルーンの合計容量は、前述されるように一定である。

【0093】心室内室の膨張の終了は、監視領域での心室短縮の停止又は心室出口弁の閉塞によって決定することができる。両者は適切なセンサによって決定される。

【0094】アルゴリズムは、操作者の介入を許容する。図5又は図6のアルゴリズムは、心室内室（IVC）の膨張相期間中に心室伸張を防止するために、心室運動の少なくとも1つのパラメータを監視し、心室伸張が心拡張期の再充満相の期間中のみ許容され、壁伸張の防止がIVC膨張（図5）を調整する同じアルゴリズムによって実行される。

【0095】壁伸張が検知された途端、反転作用がIVC膨張の末端作用に追加されて、連続拍動が除去される。（図5及び7も参照）。本デバイスは、最大電力に達しない状態で動作し、従って幾つかの壁短縮が常に留まるように、壁伸張が現れ得る心室壁運動の上限から程遠い。これは、心室壁への損傷を減少させる可能性及び安全性を保証する。

【0096】図6のアルゴリズムにおいて、操作者は、IVC膨張の正確な作用即ち関数を決定することができる。その関数は、多項式関数を含む指数関数、ランプ関数、一定速度又は他の膨張関数であってもよい。それ故、操作者は外形を決定するが、その大きさが心室壁短縮の心拍基線分析に基づいて決定される。もしIVC膨張が心室壁伸張に起因しないで、検知できる心室壁短縮がまだあるならば、増幅ファクタは、心拍基線の基準で大いに増加される。くり返しは、所望の心臓出力が達成されるまで、即ちIVC寸法の更なる増加が心室壁伸張に起因し得る点に心室壁短縮が減少するまで、繰り返される。

【0097】心室壁伸張は、警報を起動することができる、次の拍動での増幅ファクタ（ A_F ）が暫定値に減少され、即ち操作が安全に続行できる所定百分率で減少せられる。この実施例におけるIVC膨張の終了は、操作者によって設定された時間の早期及び心室出口弁の閉塞で決定される。

【0098】本発明によれば、IVCの収縮相は、圧力が心室壁で発生される間に心室壁短縮が最大であるように、制御される。圧力発生中の迅速な壁短縮は、心筋の迅速な非活性化及び増加した心室伸展性に導かれる。IVC攣縮は、冠状動脈の流量を改善する心室入口弁の開閉、より速い心室再充満及び心筋内圧力（IMP）のより速い減圧を促進する。

【0099】IVC攣縮のパラメータは、攣縮の開始時刻、攣縮速度及び合計容量である。IVC攣縮の開始時刻は、放出の終了を反映する心室出口弁の閉塞検知によ

って起動される。早期攣縮は、拡張相で後者を発生する攣縮が壁拡張の速度に影響しない（心室伸展性の増加）間に、心臓出力を減少させる。これは、前に述べた測定に基づいて実時間で実行される。

【0100】IVC攣縮の上下限速度がある。攣縮の実速度は、IVC攣縮速度が心筋非活性化に起因することにより有効であるべきであるように、上限速度近傍にあるべきである。

【0101】非活性化の最大速度は、心室壁短縮が心筋短縮の最大速度に近い時に達成される。（心臓短縮の最大速度は、1秒当たり約6筋肉長であり、心臓運動単位（交差架橋）の固有特性によって制限される）。筋肉短縮の最大速度は、筋肉が無負荷（零点負荷に抗する短縮）の時に達成される。

【0102】短縮のより速い速度は、筋肉の起状にのみ起因する。それ故、迅速な攣縮を形成する最も単純な方法は、IVCを略ゼロの胸内圧力に曝すことである。高心室腔圧（60mmHg以上）は、IVCを追加の外部電源の必要性なし（消極的攣縮）で圧縮させる。積極的攣縮は、狭い連結管システムの故に、心室内室から心室外室への流体（ガス）の流れに重大な抵抗力がある時にのみ必要とされる。

【0103】IVC攣縮のより低い速度は、心拡張周期の存続期間によって制限されている。攣縮は、心臓の次の拍動前に終了するべきである。より低い速度は、心拍数によって決定される。

【0104】攣縮の合計容量は、IVCが反復循環モードで作動するように、膨張容量と等しいように制御される。

【0105】迅速な短縮が心室壁完全性を損傷させるとどんな証拠もないので、攣縮の外形の激しい制御も必要とされないことに注目せよ。この結果、攣縮の外形は、時間のS状作用（加速、攣縮の一定速度、減速）としてできるだけ単純にすることができる。

【0106】膨張及び攣縮の開始時刻の検知は、図2に示される装置を介して、心室出口弁が開閉又は閉塞するかを決定を許容する心臓機構の少なくとも1つの次のデータ収集を用いることによって実時間（1ミリ秒の応答時間）で実行される。

【0107】これらデータは、

- 心室内圧及び大動脈圧又はこれら2つ間の勾配、
- 超音波又は電磁流量計のような流量計或はドップラー効果を用いることによって測定することができる心室出口流量、
- 超音波又は電気インピーダンス測定（インピーダンスカテーテル）による心室内室容量、
- 例えば超音波音響結晶による心室直径、
- 歪みゲージによる心室壁短縮、
- 出口弁の開閉及び閉塞を反映する心臓弁音である。心筋層（ECG）の電気活性が使用されてもよいことに

注目せよ。しかしながら、この電気活性は心臓機構の正確な時間過程を決定する精緻手段と考慮されない。

【0108】膨張の開始時刻の検知は、心収縮中に隆起し得る傷跡組織すなわち心室瘤の場合のように心臓壁の不均質がある時に、心室出口弁の開口に先行することができる。その場合、IVC作用は、保存された機能的な心室壁（心筋層）の機械的作用に基づいて最適化することができる。この結果、収縮のタイミング及び外形も、心室直径即ち心室壁上の解剖学的点（標識）間の距離、例えば超音波音響結晶間の距離又は歪みゲージによる心室壁短縮の局所測定値のような、局所機械的パラメータに基づいて決定される。

【0109】IVCは、流体の流動ガスで満たされてもよいが、生理溶液を用いることが推薦される。流体は、流量が心室内外室で100ml以下で小さく、流れに消費される運動エネルギーがかなり小さいので、生理溶液を用いることが可能である。本デバイスは、心室内外室が空気式システム（大動脈内バルーン、空気式補助デバイス）と異なり、極近傍（数cm）にあるように、心臓近くに移植される。機械的な時間遅延は、ミリ秒のオーダーである。生理溶液を用いる利点は、安全性であり、IVCからの生理溶液の漏洩は、他の空気式デバイス（大動脈のバルーン、空気式VAD）におけるガスが血液に漏洩するのとは対比して、患者にどんな害も与えない。他の利点は、バルーン膨張及び収縮外形を滑らかにすることにある。（ガスと違って）流体の質量及び粘性は、システムの高速励起を減衰させる。運動励起は、容量励起（振動）が圧力を発生させる心室壁能力を劣化させるので、非常に危険である。

【0110】心室内室に接続されたコンピュータ制御ポンプは、注射器型式を使用することができ、但し注射器のピストンの位置がコンピュータ制御され或いはコンピュータ制御ベローズ（空気式又は水圧式）或は柔軟な隔膜によって制御される。

【0111】ポンプモータのための駆動モータは、種々の型式を持ってよいが、熱消費を減少させて移植を許容するために、400mm/秒の線形運動の高速操作を許容しながら、低エネルギー消費及び高効率を持つべきである。モータは、どんな電気モータ例えば直流リニアモータまたはボイスコイルであることができる。また、モータは、人間または動物源（ブタ）から移植した心臓であることができる。移植された心臓が元の障害心臓を補助するが置換しないモータとして使用されるこの心臓移植モードの利点は、モータが非常に有効で経済的であり、制御及び励起ユニットを除いて電源が必要でなく、移植心臓の拒否問題を除いて、元の心臓が摘出されず常にその場に留まり、手術手順が正規の心臓移植に比較してより単純であることである。

【0112】心室外室は、移植心臓の入口又は出口弁オリフィスを通して移植心臓に挿入される。移植心臓は、

冠状動脈血行が患者の動脈の1つに接続され、心筋層の静脈に流出される右心耳が患者の静脈の1つに接続される。システムは、正規の心臓移植と比較して必要（拒否反応）の場合に繰り返すことができる。

【0113】また作動器は、心室外室に巻き付けられた患者自身の骨格筋であることができる。

【0114】心室内室は、種々の型式及び形状を持ってよく、（大動脈内バルーンに類似して）バルーンの表面積が膨張及び収縮中に一定であるが、膨張時に拡大及び伸張する弾性バルーン又は収縮時につぶれる圧縮バルーンであってもよい。それは、心室腔の形状に似せ、心室腔の内側の組織細胞（乳頭筋に小葉様弁膜を接続する小柱筋肉繊維又は尿道索腱）に干渉しない1つの素子又は幾つかの素子を含んでもよい。しかしながら、障害心臓の容量が200～300ml台で幾分大きく、一方バルーンの最大実容量が約30mlであって、心室腔の内側にIVCが浮遊するのに十分な空間があるので、IVCの形状問題が余り重要でないことに注目せよ。

【0115】

【発明の効果】1. 本発明の主要な利点は、本デバイスは収縮の生理的細胞内制御に基づいて、生理的心臓作用の最適化を許容する。心臓の残存性機械的活性は、必要な追加外部作業が最小化（即ち、より小型デバイス、最小エネルギー消費）になるように用いられる。

【0116】2. それは、心室内室のより小さい表面積、即ちより小型デバイス、最小エネルギー消費の故に、より小さい力（直接の機械的心室の作動としての類似デバイスに必要な力の約1/10）を発生させる。

【0117】3. それは、障害心臓の心収縮及び心拡張機能を改善する。

【0118】4. （血栓合併症を起こさない）生物学的弁を用いるので人工弁を必要としない。

【0119】5. それは、血液と接触する小表面積を持ち、血液が（より少ない血栓合併症）ポンプを通して推進されない。

【0120】本発明の方法の結果は、

1. IVC膨張及び心臓壁短縮の合同効果による心臓出力の増加、

【0121】2. デバイスが心臓の短縮を減少させ、付随物が生理的心臓能力を減少させて圧力を発生させるので、主に大動脈圧の増加、

【0122】3. 改善された心臓出力及び減少された前負荷による拡張終期の容量の減少、

【0123】4. 図4に示される（心拡張中に短縮を含む）発生された外部作業の増加及び拡張終期の容量の減少による心臓のエネルギー消費の減少及び心臓効率の増加、

【0124】5. エネルギー消費の減少及び拡張終期の容量の減少による心室寸法の漸減及び心室3D形状の遅い再構築である。これは、移植への橋渡しとしてのみでな

く、回復への橋渡しとしてデバイスを用いる基礎を形成してもよい。しかしながら、これは臨床上実証することができるのみである。

【0125】IVCは、左の胸部切除術によって心室を露出した後に心室壁を通して心室腔に移植される。デバイスは、心不全が左心室短縮の均質減少に起因する心筋症又は他の病気の拡張による時に、心尖を通して導入される。もし区分された不均質があるならば、他の位置は、動脈瘤切除術或は機能不全区分の部分的な心室切開術と合同しても考慮されてもよい。

【0126】通常、IVCは、容易なアクセスを許容し、乳頭筋、心室弁装置或は心臓の循環即ち血管システムに干渉しない壁のどんな部位でも左心室に移植することができる。それ故、手術手順は、殆ど最小で組織を侵し、臨床で広範囲に使用される。勿論、心尖を通すデバイスの埋込は受け入れ難い。心室から抜くために使用される套管の殆どは、心尖を通して導入される。

【0127】代表的確認セットアップは図2に示される。ブタ試料への本発明の応用例は、以下に与えられる。

【0128】ブタの麻酔は、パンクロニウム (0.2 mg/kg/時間) を有するフェンタニル (10 mg/kg/時間) によって維持される。2つのMillarsトランジューサ (圧力トランジューサ) が使用され、1つがLV腔に挿入され、第2が大動脈弓に配置される。実用性の研究のために、これらトランジューサは、主要動脈を通して経皮的に挿入される。しかしながら、最後のデバイスは、IVC上に取付けられた圧力計を含む。

【0129】研究中には心臓は、中央胸骨切開術及び心膜切開術によって露出される。しかしながら最後のデバイスは、心尖のみを露出する左開胸術によって移植されて、最小組織侵入手順によって心室腔に導入される。

【0130】心室内室 (IVC) は、心尖を介して左心室腔に移植されて、直径8mmの管状物を経て心室外室に或は実用性の研究の中では注射器 (図2) に接続される。心室内室 (IVC) は、動物実験研究の中ではシリコンで作られるが、ヒトの応用例のためのデバイスでは大動脈内バルーンのパリウレタンのような血液生物適合材料で作られる。

【0131】注射器のピストンは、外部モータによって保持される。モータ (実用性の研究ではPacific scientific製のステップモータ及び制御器が使用された) は、心室内室 (IVC) の容量変化の負担を許容する。IVC容量変化の概要即ち、ピストン変位 (膨張及び収縮速度、存続期間、最大容量) は、プログラムできるモータによって決定される。これらのパラメータは、連続した拍動の間でモータ制御器に入力される。それ故、コンピュータ制御システムは、異なる容量変化の負担及び容量変化の種々の外形を許容する。これに対して、膨張及び

収縮の開始時刻は、実時間プログラム (実用性の研究ではLabViewが現在使われる) によって実時間で決定される。課された容量変化のタイミングは、図4に示されるように、撃縮の放出相と同期させられる。図8は、心臓流出即ち大動脈 (大動脈流) への血液放出速度の制御されたIVC容量変化 (第2列) 及び発生された圧力 (トップの列) の効果を提供する。デバイスの作用は、IVCが通常心室作用を混乱させるか否かを検査するためにIVCが1周期にのみ活性された単一拍動介入毎に及び延長された連続操作毎に示される。振動を回避するために実時間帰還ループが使用されない。しかしながら、容量変化の外形は、得られた圧力、流量及び左心室直径変化に基づいて、連続的に評価される。容量変化 (速度、加速度) のパラメータは、連続適合制御下にある。

【0132】オクルダー32 (図2) は、実用性の研究中でのみ上行大動脈の回りに配置される。これは、心臓によって発生することができる最大圧力、心臓の性能の評価を許容する。

【0133】LV直径は、LV壁に移植された音響マイクロメータ28 (図2) (Triton Tech社は、モデル200-1000) によって測定される。音響マイクロメータは、実用性の研究の中では精密に心室直径を測定するために使用される。音響マイクロメータは、LV容量の評価のために使用される直交3次元格子 (前大腿部-後部、中隔-側部および心尖基準) を形成する。最後のデバイスは、心室容量の測定を許容するIVC上のコンダクタンス電極を含む。このパラメータは、伸張が心室壁『離心性作業』に課されない確認を許容する追加の重要な情報を形成する。

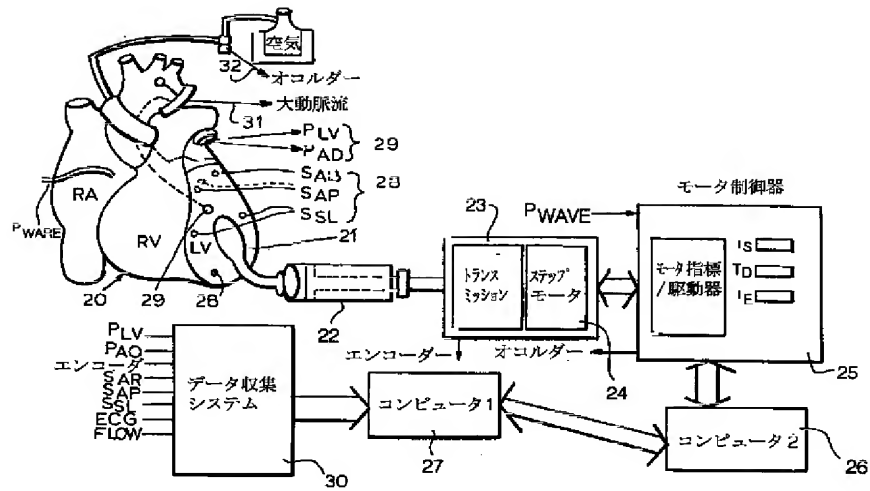
【0134】流量計31 (図2) は、放出の開始及び終了時刻を監視するために、心臓出力上のデバイスの効果を数量化するために、大動脈の流量を記録するために、大動脈弓の回りに配置される。

【0135】放出相の開始及び大動脈弁の閉塞は実用性の研究中で、

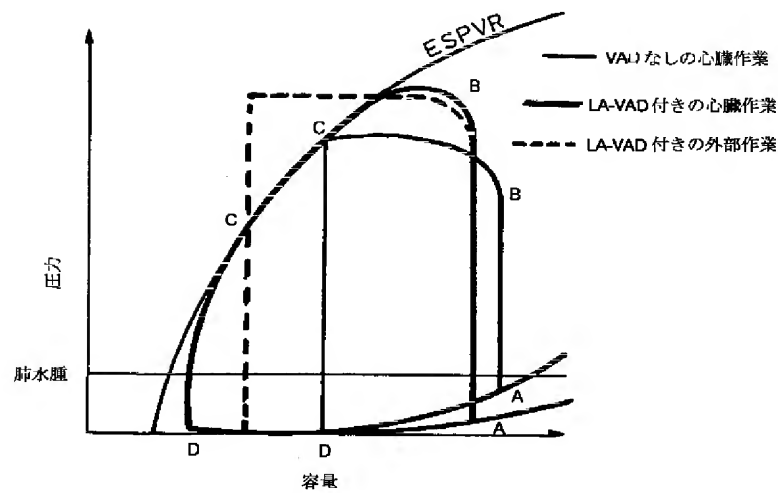
1. 心室内圧及び大動脈圧間の相関分析から、
2. 音響結晶又はコンダクタンスカテーテルによって測定された左心室直径変化から、
3. 大動脈の流量から及び多分心音を監視することから検知される。

【0136】これら総ての測定は、実用性の研究の中では起動タイミングの正確な決定のための更なる情報を加える。しかしながら、これらの方法の1つのみが最終デバイスに十分である。ここで提供された結果 (図8-10) は、大動脈圧から心室圧を単純に引き算することから誘導されるトリガ信号に基づく。最後のデバイスにおいて、これらセンサ、即ち圧変換器、音響マイクロメータ (距離)、ドップラー測定 (流量) 及びコンダクタンス (容量) はIVCに取付けられる。

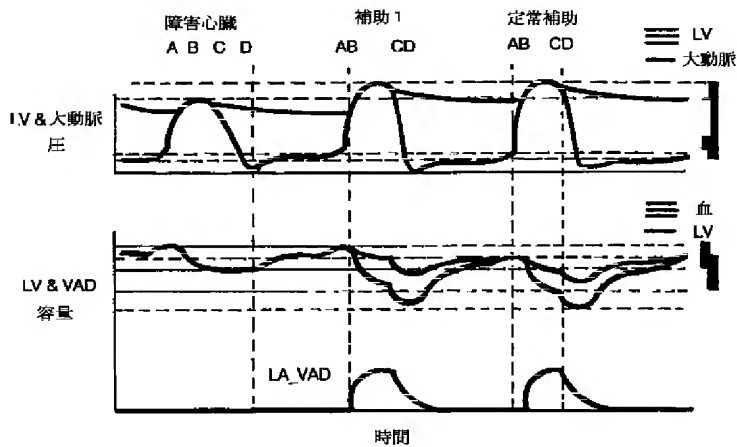
【図2】



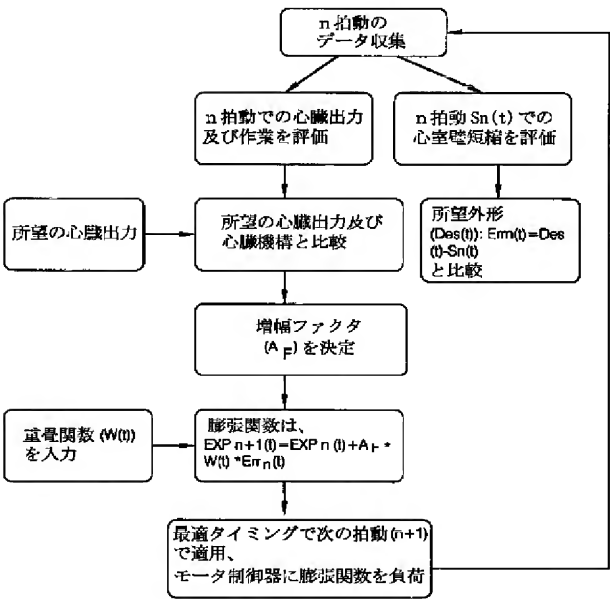
【図3】



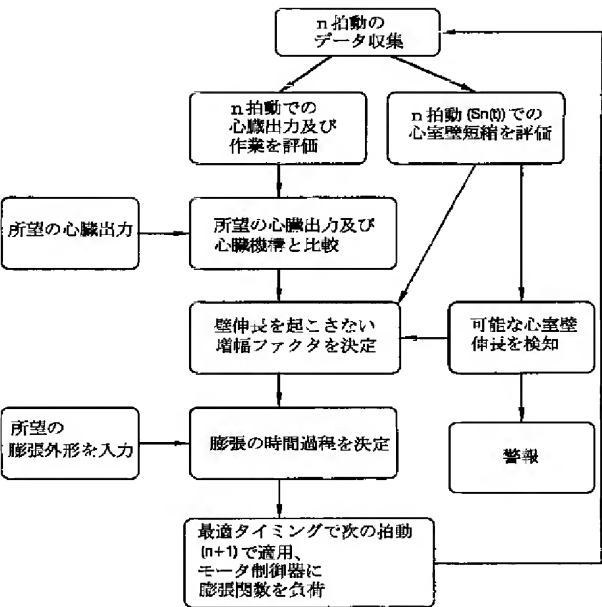
【図4】



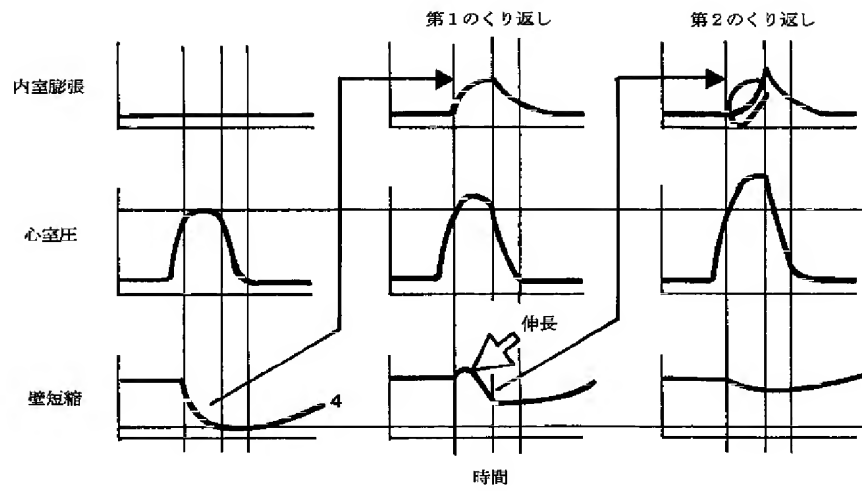
【図5】



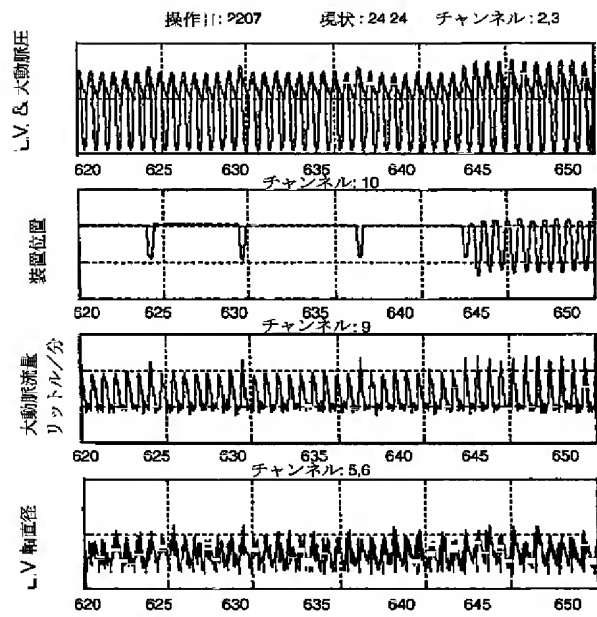
【図6】



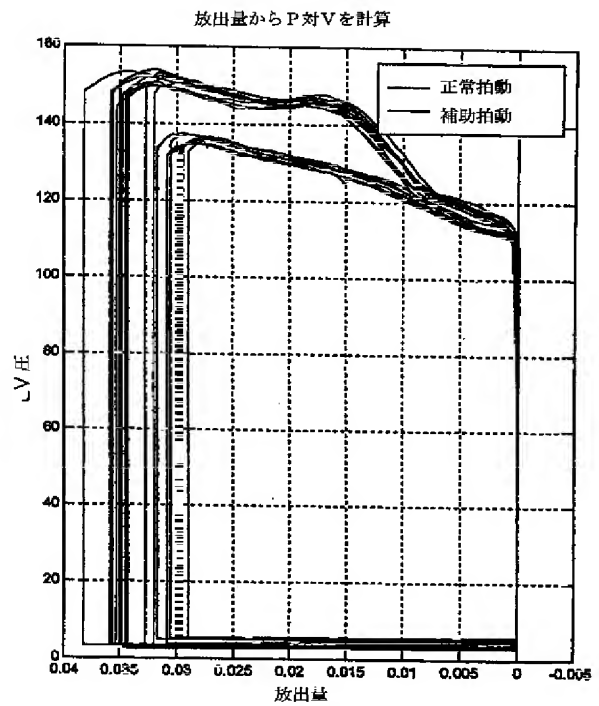
【図7】



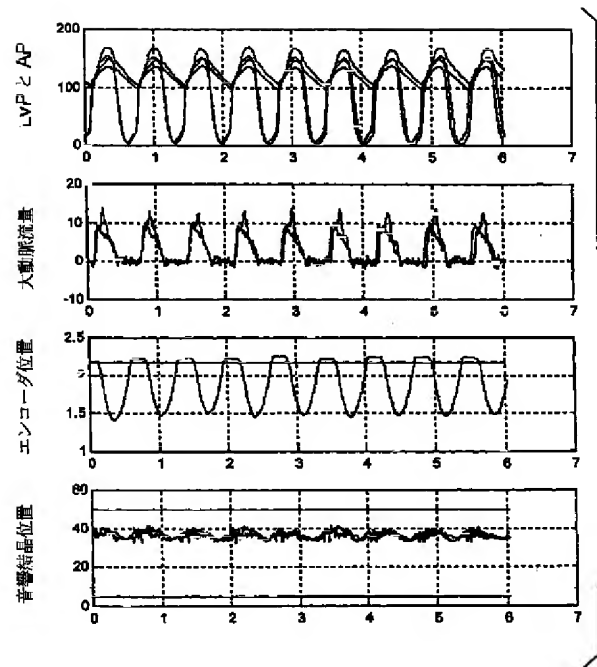
【図8】



【図9】



【図10】



フロントページの続き

(71)出願人 501084857
Science Park-Techni
on, Nesher, Nesher
36601, Israel.



US006406422B1

(12) **United States Patent**
Landesberg

(10) Patent No.: **US 6,406,422 B1**
(45) Date of Patent: **Jun. 18, 2002**

(54) **VENTRICULAR-ASSIST METHOD AND APPARATUS**

(75) Inventor: **Amir Landesberg, Haifa (IL)**

(73) Assignee: **Levram Medical Devices, Ltd., Nesher (IL)**

(*) Notice: Subject to any disclaimer, the term of this patent is extended or adjusted under 35 U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) Appl. No.: **09/517,834**

(22) Filed: **Mar. 2, 2000**

(51) Int. Cl.⁷ **A61M 1/12**

(52) U.S. Cl. **600/17**

(58) Field of Search 600/16-18; 623/2.1,
623/3.16-3.23, 3.28

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

2,982,511 A	5/1961	Connor
3,279,464 A	10/1966	Kline
3,409,913 A	11/1968	Kantrowitz
3,553,736 A	1/1971	Kantrowitz
3,568,214 A	3/1971	Goldschmied
3,604,016 A	9/1971	Robinson
3,668,708 A	6/1972	Tindal
3,827,426 A	8/1974	Page
3,885,251 A	5/1975	Pedroso

4,058,855 A	11/1977	Runge
4,144,595 A	3/1979	Unger
4,195,623 A	4/1980	Zeff
4,230,096 A	10/1980	Zeff
4,245,622 A	1/1981	Hutchins, IV
4,254,622 A	3/1981	Denson, Sr.
4,314,550 A	2/1982	Apstein
4,453,537 A	6/1984	Spitzer
4,536,893 A	8/1985	Parravicini
4,573,997 A	3/1986	Wisman et al.
4,583,523 A	4/1986	Kleinke et al.
4,621,617 A	11/1986	Sharma
4,630,597 A	12/1986	Kantrowitz
4,643,733 A	2/1987	Becker

(List continued on next page.)

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO	WO95/28974	2/1995
WO	WO 95/28974	11/1995
WO	WO98/06454	2/1998

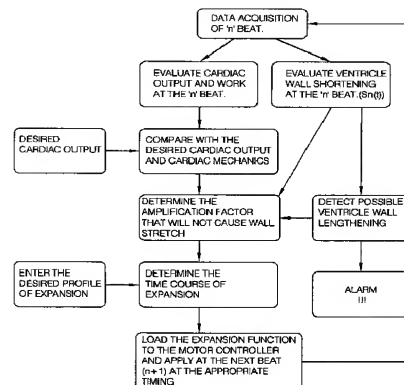
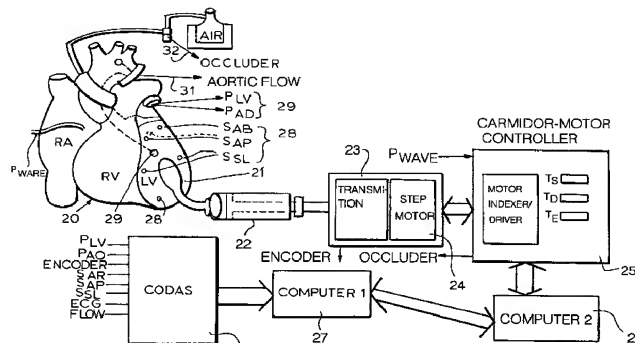
Primary Examiner—George R. Evanisko

(74) Attorney, Agent, or Firm—Herbert Dubno

(57) **ABSTRACT**

A system for ventricular-assist of the normal heart action utilizes an intraventricular device with a limited volume which is expanded at a critical time, for a critical duration and with a volume change course such that it assists the pumping action of the heart without inducing stretching of the ventricular wall.

24 Claims, 10 Drawing Sheets



U.S. PATENT DOCUMENTS

4,662,598 A	5/1987	Weingarten	5,169,378 A	12/1992	Figuera
4,685,446 A	8/1987	Choy et al.	5,176,619 A	1/1993	Segalowitz
4,685,447 A	8/1987	Iversen	5,192,314 A	3/1993	Daskalakis
4,731,076 A	3/1988	Noon	5,222,980 A	6/1993	Gealow
4,771,765 A	9/1988	Choy	5,267,940 A	12/1993	Moulder
4,809,676 A	3/1989	Freeman	5,273,518 A	12/1993	Lee
4,820,303 A	4/1989	Brauman	5,344,385 A	9/1994	Buck
4,840,940 A	6/1989	Sottiurai	5,429,584 A	7/1995	Chiu
4,861,330 A	8/1989	Voss	5,653,676 A	8/1997	Buck
4,902,273 A *	2/1990	Choy et al. 600/18	5,655,548 A	8/1997	Nelson
4,938,766 A	7/1990	Jarvik	5,701,919 A	12/1997	Buck
4,969,864 A	11/1990	Schwarzmann et al.	5,810,708 A	9/1998	Woodard
4,994,078 A	2/1991	Jarvik	5,824,071 A	10/1998	Nelson et al.
4,995,857 A	2/1991	Arnold	5,888,186 A	3/1999	Trumble
5,005,591 A	4/1991	Austad	5,980,448 A	11/1999	Heilman
5,092,879 A	3/1992	Jarvik	5,984,857 A	11/1999	Buck et al.
5,139,517 A	8/1992	Corral			

* cited by examiner

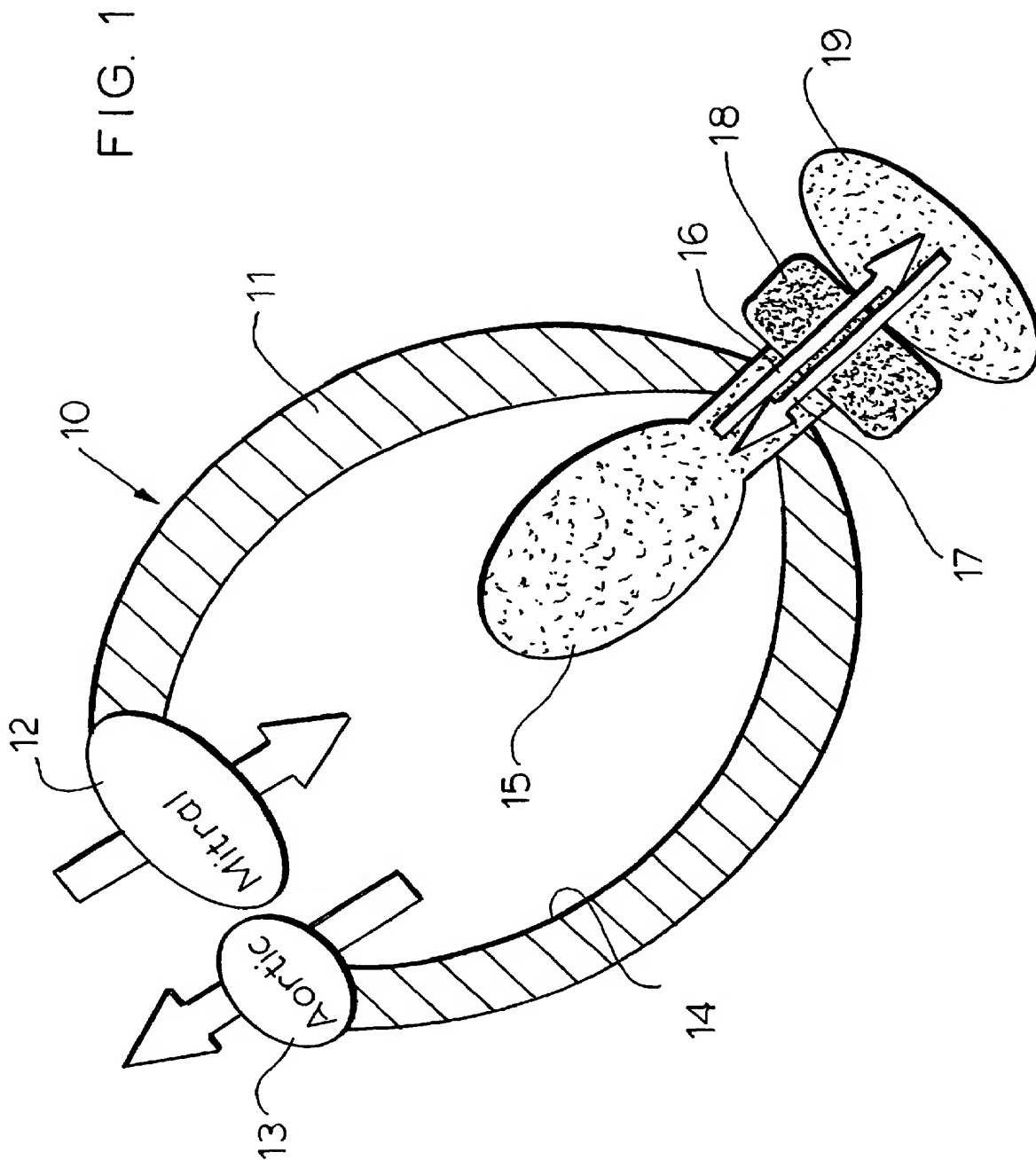


FIG. 2

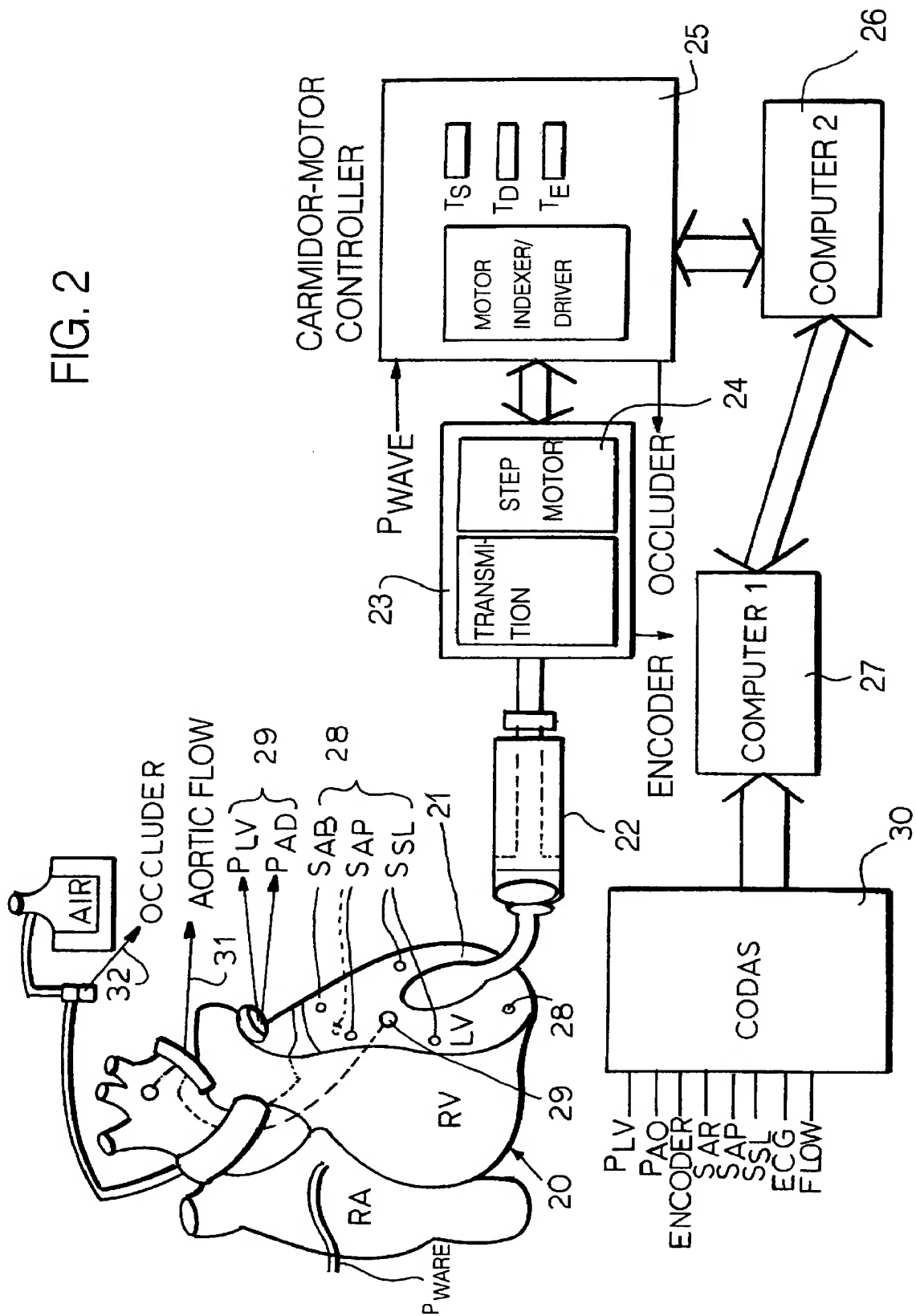
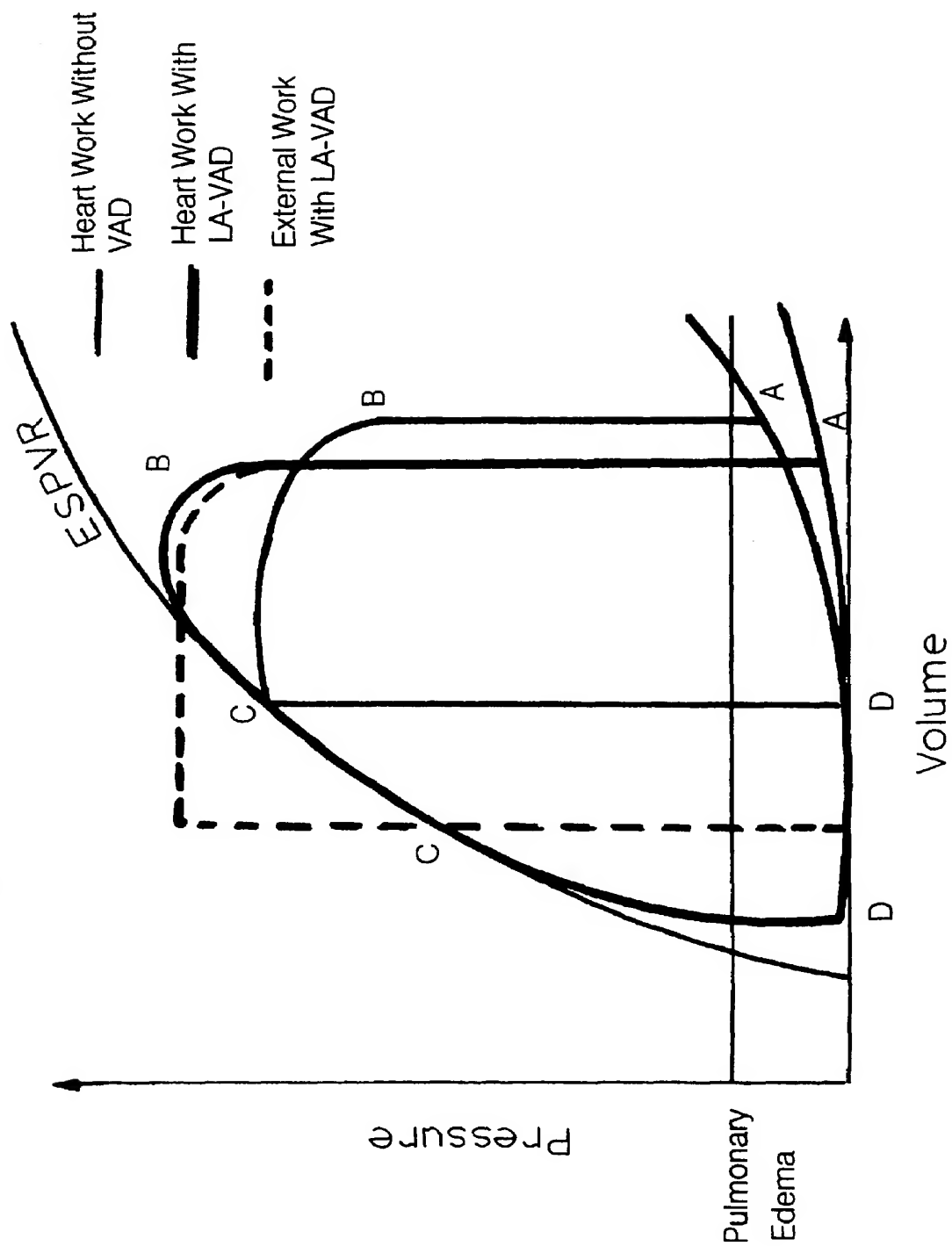


FIG. 3



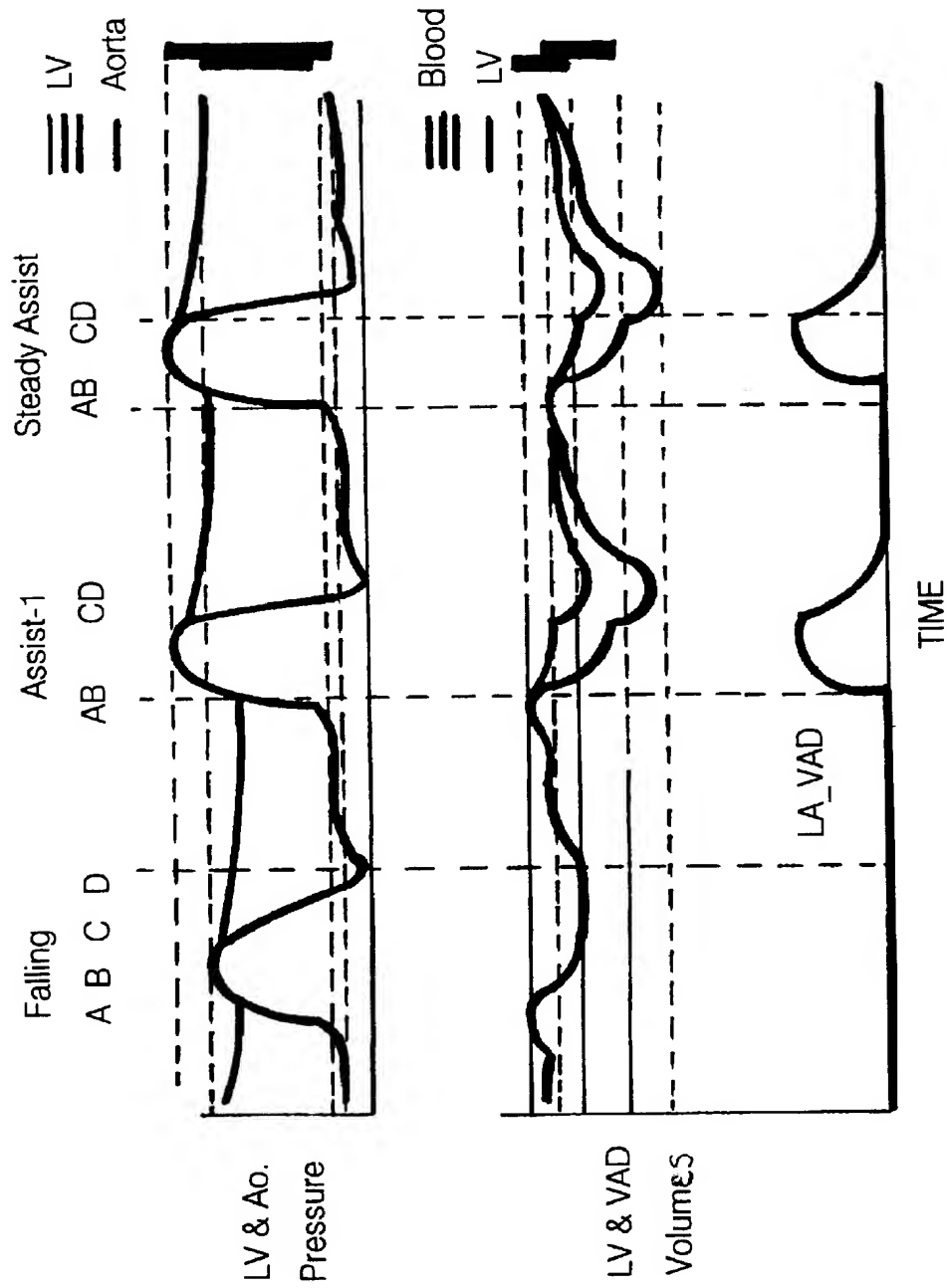


FIG. 4

FIG. 5

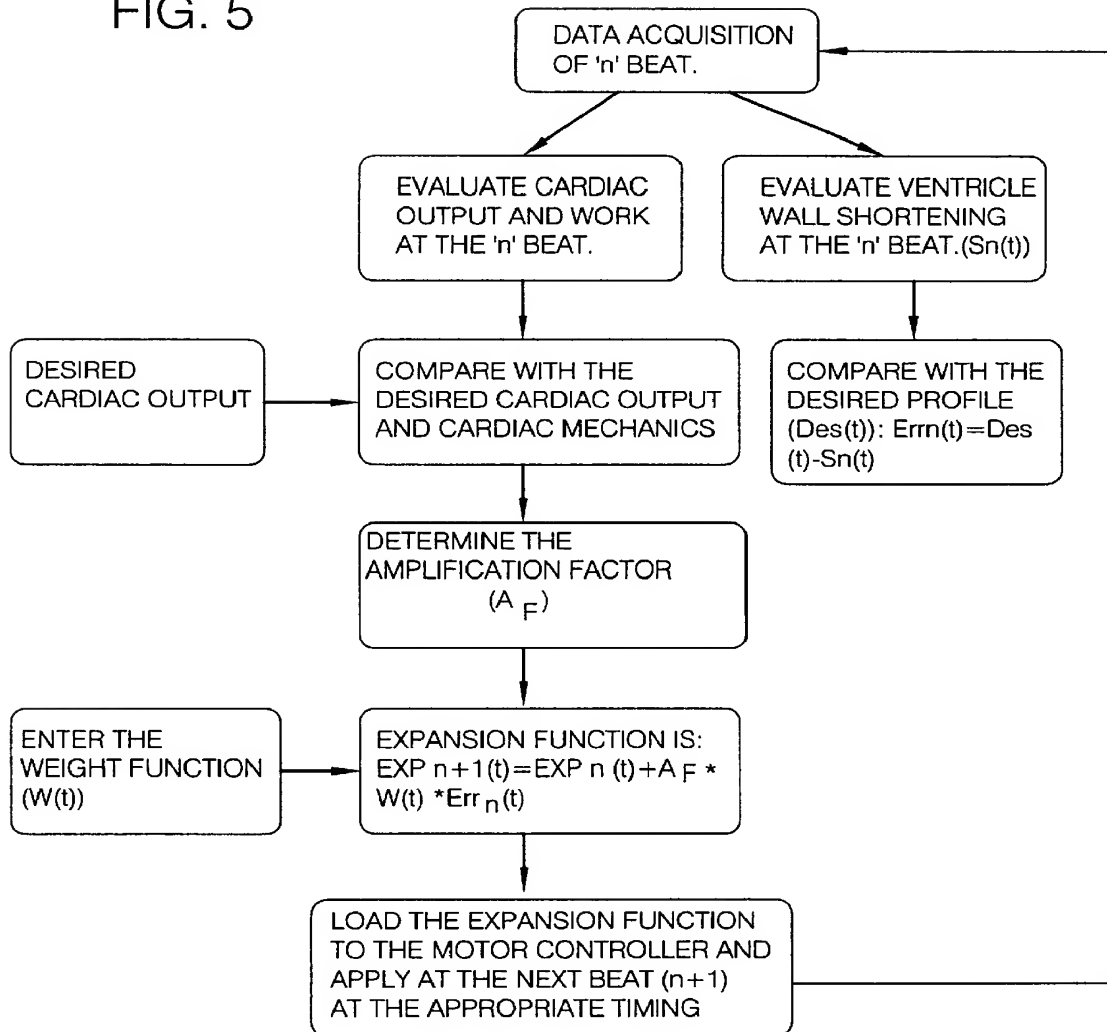
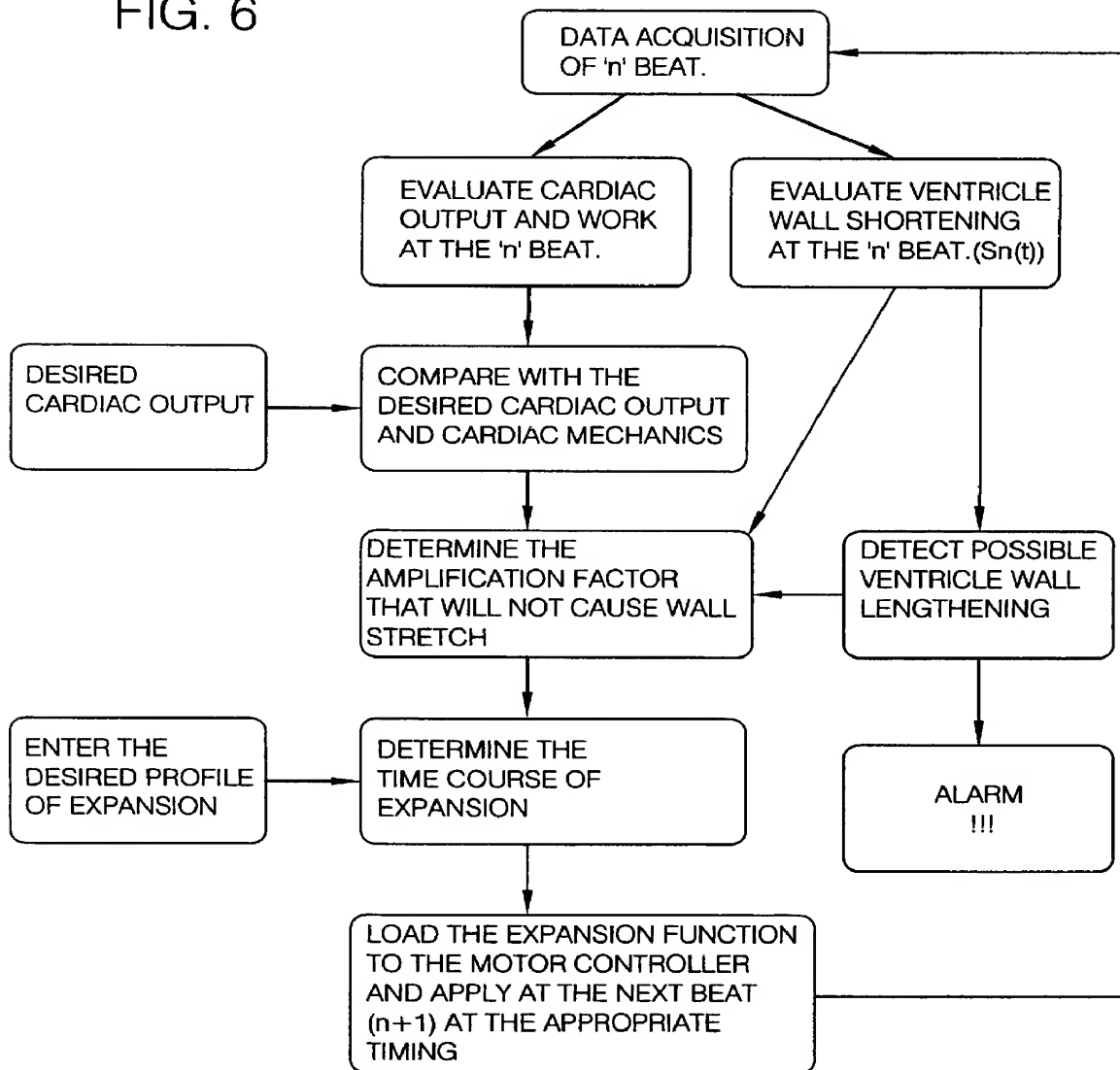


FIG. 6



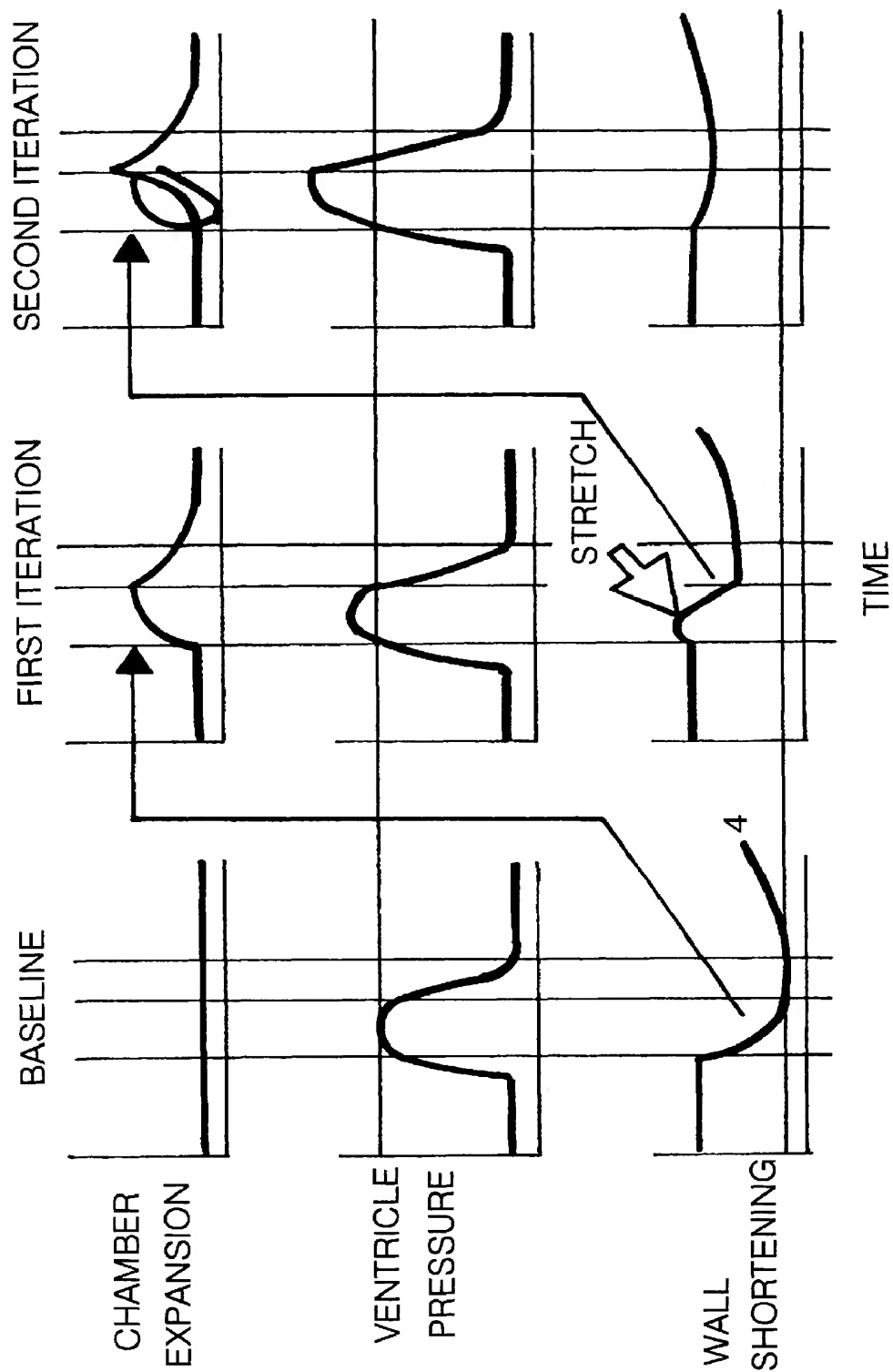


FIG. 7

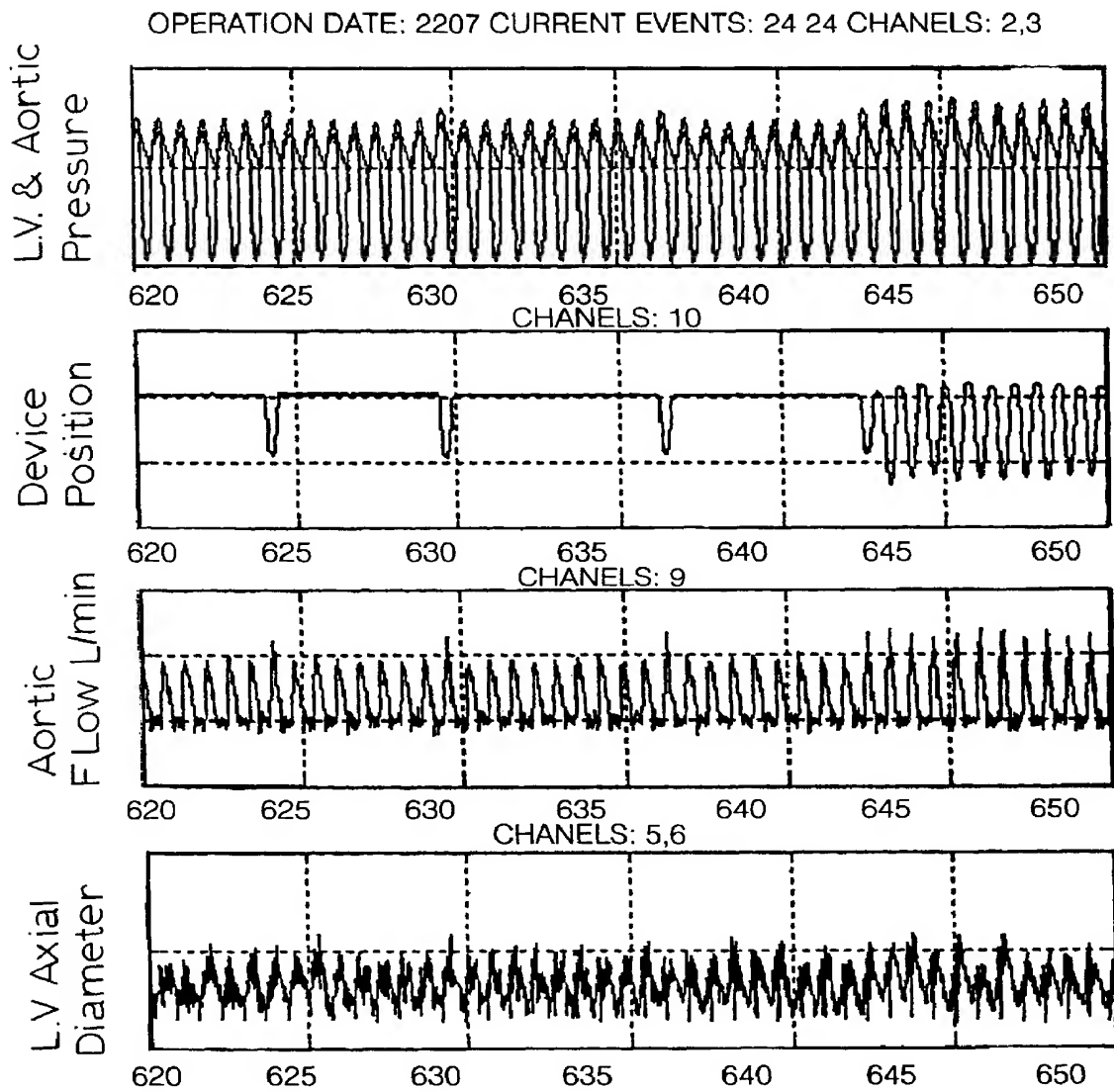


FIG. 8

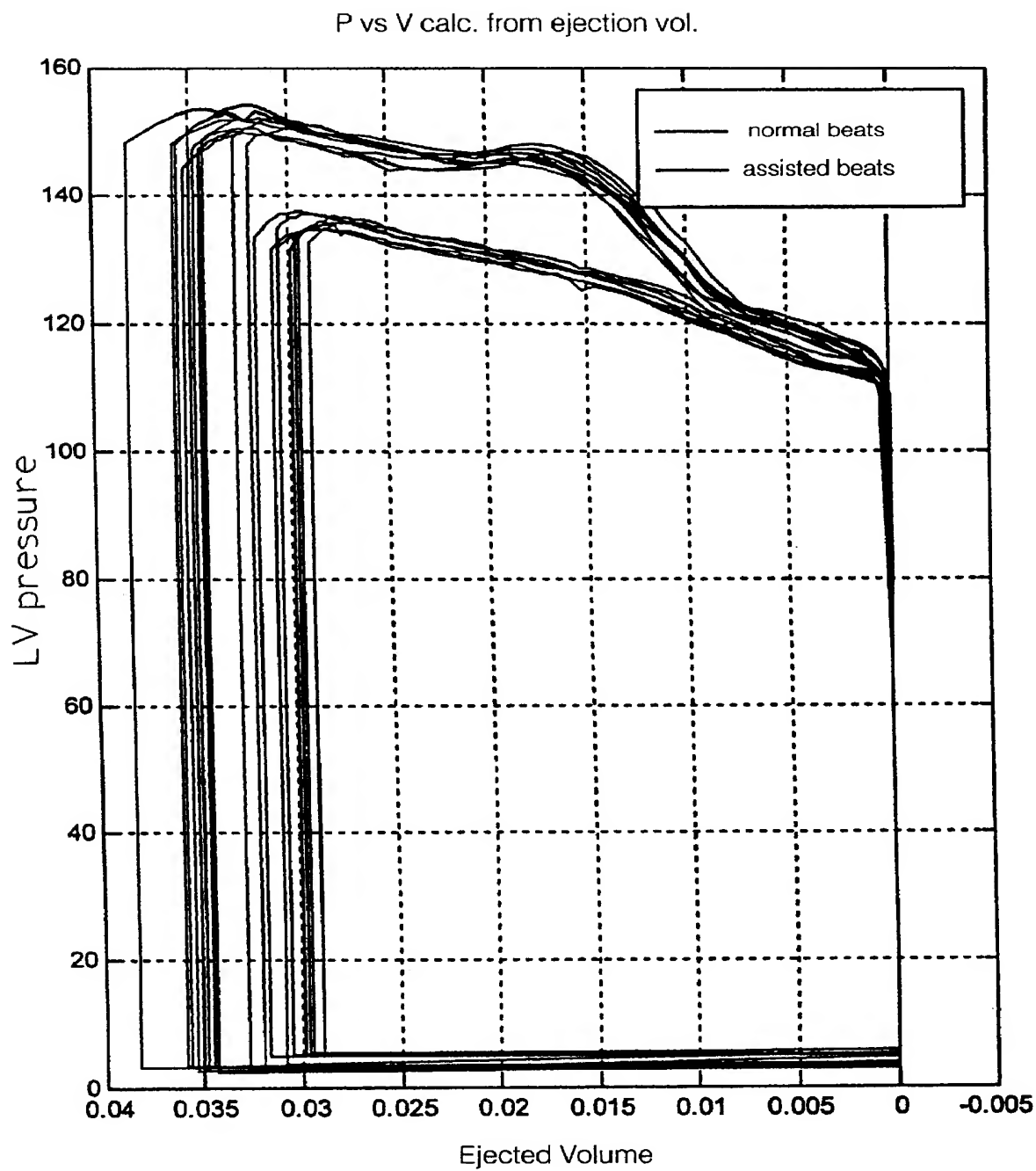


FIG. 9

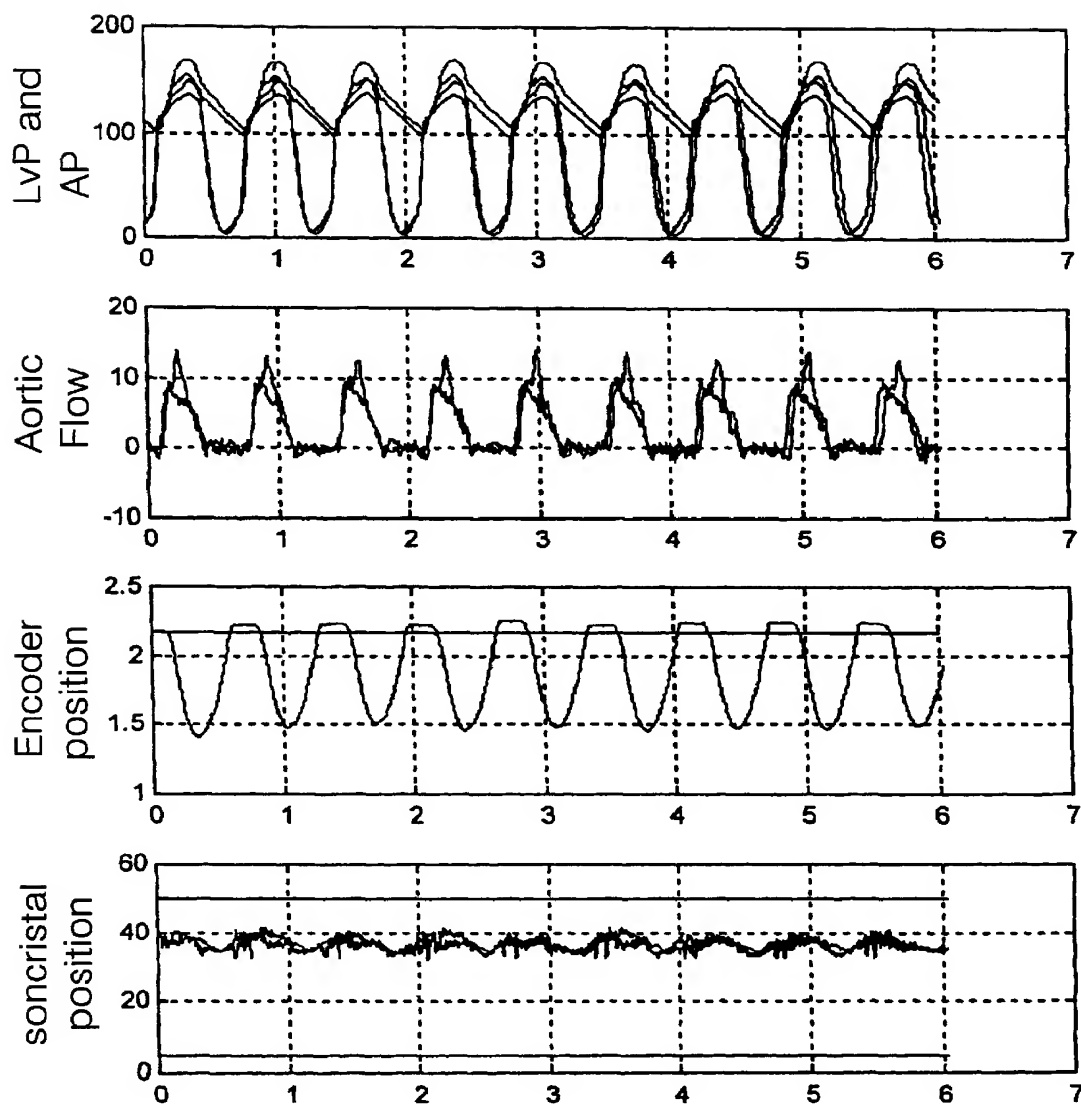


FIG. 10

VENTRICULAR-ASSIST METHOD AND APPARATUS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to a ventricular-assist method and apparatus and, more particularly, to a ventricular-assist device (VAD) which can assist especially a failing heart and delay the development of end-stage heart failure and the point at which a heart transplant may be required. The invention also relates to a method of sustaining the failing heart utilizing a ventricular-assist device and an algorithm for operating a ventricular-assist device.

BACKGROUND OF THE INVENTION

The normal cardiac output, normalized by total body surface, is around 3.5 liter per minute per one square meter (1/min/m²). In general, cardiac assist is necessary whenever a patient's cardiac output drops below the adequate blood supply needed to sustain proper blood perfusion, which is 1.8–23 1/min/m². Failure to supply adequate flow is defined as “systolic failure”. However, more than 50% of the patients over 60 display inadequate ventricle filling and tissue congestion, which is defined as “diastolic failure”. Cardiac assist is used to treat patients suffering from heart failure at a stage where conventional drug therapy proves ineffective.

Congestive Heart Failure (CHF) is a chronic disorder that develops over time, manifested clinically by an enlarged heart and symptoms and signs of low cardiac output and tissue congestion. The low cardiac output leads to decreased blood perfusion to vital organs (liver, kidney and brain). The CHF is also characterized by lung congestion (recurrent pulmonary edema) which threatens life and requires hospitalization. CHF is associated with profound symptoms that limit daily activities, is a debilitating disease with poor quality of life. CHF is the most common cause of hospitalization of patients over 60 years of age.

CHF has various etiologies, including cardiovascular disease (diseases which affect blood flow to the myocard), chronic hypertension (high blood pressure), incompetent valves, inflammation of the heart muscle or the valves, substance accumulation (amyloid) and congenital heart problems.

Cardiovascular diseases (CVD) represent the leading cause of death in the industrialized world. CVD claimed 960,592 lives in the US in 1995 (41.5% of all deaths for that year). According to the US National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) and the American Heart Association there are approximately 5 million patients who suffer from Congestive Heart Failure (CHF) in the US and between 400,000 and 500,000 newly diagnosed patients each year. Long-term survival rates are low and the 5 year mortality rate for patients with CHF is 75% in men and 62% in women, while in patients with decompensated heart failure the mortality rate is 60% per year.

Patients suffering from Congestive Heart Failure (CHF) are initially treated with medication. While conventional drug therapy may delay the progress of CHF, it is not curative. Cardiologic intervention (such as Angioplasty and Stenting), surgery (Heart by-pass surgery, Cardiomyoplasty, Partial Ventriculectomy known as Batista's procedure), and mechanical devices are often considered when drug therapies prove ineffective or inadequate. Electrical disturbances of the heart that threaten or impair the quality of the patient's life have been treated effectively with pacemakers and implantable defibrillators. However, congestive heart failure

has not been addressed effectively. Currently, the only available method of treating end-stage CHF is a heart transplant.

The demand for temporary and permanent cardiac-assist devices is remarkably large; in 1993 between 40,000 to 70,000 patients needed life-sustaining assist devices or a total artificial heart, and an additional 80,000 to 200,000 patients needed quality of life improvements by surgery (Cardiomyoplasty or Heart Booster).

Ventricular-assist devices are needed for:

Bridge-to-Recovery—cardiac assist for patients whose heart has sustained serious injury, but can recover if adequately supported. This includes the use of a cardiac-assist device after surgery in order to provide support until the heart regains its ability to pump. Temporary cardiac support is intended primarily to prevent or reduce damage from cardiac failure or to support adequate blood circulation.

Bridge-to-Transplantation—patients awaiting heart transplants and who are not scheduled and when the heart failure is unresponsive to medical treatment.

Existing temporary mechanical cardiac devices are divided into three groups:

1. Temporary cardiac assist for several hours, as the intra-aortic balloon that is frequently utilized for patients with heart failure after open-heart surgery due to failure to wean from the cardiopulmonary bypass.

2. Long-term (days, weeks, months) Ventricular Assist Device (VAD), as a bridge to heart transplantation.

3. Permanent support by Total Artificial Heart (TAH).

Intra Aortic Balloon Pump (IABP). The IABP has been in clinical use for over 20 years. The IABP consists of a balloon (30–50 ml) that is inserted into the descending aorta and is inflated during the diastole and deflated during the systole. The IAB increases the cardiac output by less than 0.5 1/min/m².

Consequently, although it was designed to assist a failing heart by improving blood perfusion, it requires a certain threshold level of cardiac output and cannot take over the pumping function of the heart. As a result, it can only be utilized in treatment of patients who require mild levels of mechanical assistance (unless there is a supplemental assisting heart device). The device reduces the energy consumption and allows the heart to recover. However, the IABP is used only for short-term circulatory assist due to high risk of severe thromboembolic complications.

Ventricular Assist Devices (VAD)—VADs take over the complete pumping function of one or both sides of a failing heart. They unload the assisted ventricle. Left Ventricular Assist Devices have been approved for use by the FDA as bridge-to-heart transplantation, to keep patients alive who are awaiting a donor heart. These devices have also been approved for use by patients whose hearts are in failure but may be able to recover by reducing the myocardial work (unloading), including patients in post-surgical life-threatening heart failure.

More than a dozen companies (listed below) are developing devices, ranging from left-ventricular assist products to total artificial hearts, that offer CHF patients either longer-term support with an alleviation of symptoms, and/or an alternative to heart transplant. Some of these (Thermo CardioSystems, Thortec, Abiomed and Baxter Healthcare) have ventricular assist products on the U.S. market. Ventricular-assist devices are generally employed on a temporary basis, with treatment periods ranging from a few hours to a few weeks, or at most, a limited number of

months. However, some devices have been designed for long-term use and can be considered lifetime support systems. To date, such lifetime support is still in developmental and experimental stages and was not approved by the FDA.

There are five major types of VAD: Roller pumps, Centrifugal pumps, Pneumatic devices, Electrical devices and direct mechanical actuators. These devices differ in the design, indications and duration.

Roller and Centrifugal Pumps are approved for short-term (i.e. hours) support of patients undergoing heart surgery. These devices generate a non-pulsatile blood flow which severely restricts the time patients can safely remain on support. They also require additional medical personnel to provide constant monitoring and ensure that the pump is operating correctly.

Transplant bridging, and possibly long-term cardiac assistance may also be accomplished with implantable axial flow and centrifugal pumps. Examples of companies pursuing cardiac-pumping technology include: Jarvik Research, Medtronic Inc., 3M Corporation Inc., Kirtson Medical, Micromed Technology and Cardiac Assist Technologies.

A high-speed pump has been developed recently by Micromed in co-development with the National Aeronautics and Space Administration (NASA). This miniaturized DeBaakey/Ventricular Assist Device (30 mm×76 mm) weighs only 93 grams, making it about one-tenth the size of portable heart-assist devices already on the market.

The pneumatic devices were the first to be approved for clinical use. Through December 1997 the BVS 5000, developed and manufactured by Abiomed Inc. was the only approved product, and it is the only device that can provide full circulatory assistance approved by the US FDA as a bridge-to-recovery device for the treatment of reversible heart failure. The BVS-5000 (BVS) is a pneumatic extracorporeal, bi-ventricular assist device, allowing the heart to rest, heat and recover its function. However, the blood circulates out of the body and the patient cannot be ambulatory. The company's first full year of marketing the BVS in the U.S. was 1994.

Thoratec Laboratories Corporation has developed an implantable pneumatic-assist device, which is connected to an external drive by a percutaneous air-drive line. This system was also approved by the FDA as a bridge to heart transplant.

The electrical VAD will ultimately be completely implantable with an implantable controller, battery and charger (secondary coil). The main electrical pulsatile implantable pump are: Novacor N-100 (Baxter Healthcare Corp.), Heartmate 1000 NE LVAS (ThermoCardioSystem Inc.) and Pennsylvania State University System.

In September 1998, the first two ambulatory implantable left ventricular-assist systems (LVAS), from Baxter and ThermoCardioSystem Inc (TCS), were approved in the U.S. TCS' implantable electric HeartMate LVAS has been marketed since 1994. In Europe, the Baxter Novacor LVAS has been approved as a commercial product since 1994. These devices represent a significant advance over first-generation technology, since they allow patients to live outside the hospital while awaiting transplantation. The Baxter Novacor is an electromechanical pump that is implanted in a patient's abdomen and connected to the left ventricle of the heart. The system is operated by an external, portable electronic controller, and is powered by battery packs, which the patient typically wears around the waist in a shoulder vest or backpack. Nearly 900 patients worldwide have received the Novacor LVAS: two patients have currently been supported

for more than three years by their original devices. In Europe, the device has helped to rehabilitate more than 20 patients' hearts to the extent that neither VAD assistance, nor heart transplant is necessary.

The Direct Mechanical Actuator is a different approach, taken by Cardio Technologies. This company is pursuing a cuff-like device that is placed around the outside of the heart. This device applies external pressure to enhance blood flow. A somewhat similar device, designed to reduce the size of an enlarged heart, is under development by Acorn Cardiovascular. Abiomed is also in early development stages of the Heart Booster system designed to wrap around the heart to provide ventricular augmentation.

Three additional surgical methods have been developed recently as alternative to cardiac assist, in order to improve the residual cardiac function: 1) Dynamic Cardiomyoplasty; 2) Partial Ventriculectomy or Batista operation, and 3) Percutaneous transmyocardial revascularization (PTMR). However, these methods are controversial.

In the Dynamic Cardiomyoplasty technique, a surgeon wraps some of the patient's skeletal muscle around the weakened heart and stimulates the repositioned muscle to synchronously squeeze the heart during diastole. Dynamic Cardiomyoplasty is highly invasive and involves complicated surgical procedures. Medtronic is also involved in clinical studies of this pacemaker-aided technique using the latissimus dorsi muscle.

Percutaneous transmyocardial revascularization (PTMR) is a recently approved catheter-based laser technique that involves drilling about 50 tiny holes in the left ventricle to improve blood flow to the heart muscle. The laser surgery offers a cost-effective alternative to transplantation for certain patients with severe angina, who were not candidates for angioplasty or bypass surgery. The precise mechanism underlying this approach is controversial.

OBJECTS OF THE INVENTION

It is the principal object of the present invention to provide an improved ventricular-assist device that is free from the drawbacks of earlier devices, is especially effective in assisting a failing heart and in some cases may even be able to improve the cardiac function of the natural tissue of a failing heart.

It is also an object of the invention to provide an improved method of assisting a failing heart.

Still a further object of the invention is to provide a method of and an apparatus for ventricular assistance whereby drawbacks of earlier systems can be avoided, the assistance provided can be more reliable and the energy drain on the assisted heart can be minimized.

SUMMARY OF THE INVENTION

These objects are attained, in accordance with the invention in a ventricular-assist method which comprises:

- (a) inserting into the failing ventricular cavity (left, right or both) of a failing heart through a wall thereof a respective expandable intraventricular chamber having a maximum volume of 30 ml;
- (b) in cadence with normal functioning of the failing heart, effecting expansion of the respective intraventricular chamber with each heart beat and commencing only after opening of an outlet valve of the respective ventricular cavity of the failing heart or only after a detected shortening of a monitored region of a wall of the respective ventricular cavity of the failing heart and

5

continuing during an ejection phase of the respective ventricular cavity, thereby augmenting ejection volume from the respective ventricular cavity by up a maximum volume of the intraventricular chamber per systolic phase;

- (c) controlling a time course of expansion of each intraventricular chamber in step (b) to reduce a shortening of a respective ventricular wall of the failing heart by comparison with ventricular wall shortening prior to insertion of the respective intraventricular; and
- (d) depressurizing and contracting each the intraventricular chamber immediately upon closing of a respective outlet valve of the failing heart.

The method of the invention further comprises the steps of:

measuring ventricular wall motion during expansion of a respective intraventricular chamber in step (b); and controlling a profile of the expanding intraventricular chamber in a course of expansion thereof to decrease the measured ventricular wall motion thereby obtaining an increase in the pressure within the respective cavity and increase the cardiac output.

According to the invention, at least one parameter of ventricular wall shortening and at least one parameter of ventricle output can be measured during systole and in response to measurement of these parameters, selectively either in real time or by beat-by-beat computation, and a designed shape for each interventricular chamber is determined and the shape and a rate of expansion and contraction of the interventricular chamber are controlled to correspond to the desired shape.

The parameters of wall shortening which can be monitored are the ventricular diameter, ventricular volume, and ventricular wall strain or the ventricular flow in preferred embodiments of the invention. The interventricular chamber is preferably a balloon with computer-controlled expansion and implanted in either interventricular cavity or both interventricular cavities.

In terms of the apparatus, the system can comprise the steps of:

- (a) inserting a failing ventricular cavity (left, right or both) of a failing heart through a wall thereof a respective expandable intraventricular chamber having a maximum volume of 30 ml;
- (b) in cadence with normal functioning of the failing heart, effecting expansion of the intraventricular chamber with each heart beat and commencing only after opening of an outlet valve of the respective ventricular cavity of the failing heart or only after a detected shortening of a monitored region of a wall of the respective ventricular cavity of the failing heart and continuing during an ejection phase of the respective ventricular cavity, thereby augmenting ejection volume from the respective ventricular cavity by up a maximum volume of the intraventricular chamber per systolic phase;
- (c) controlling a course of expansion of each the intraventricular chamber in step (b) to reduce a shortening of a respective ventricular wall of the failing heart by comparison with ventricular wall shortening prior to insertion of the respective intraventricular; and
- (d) depressurizing and contracting each the intraventricular chamber immediately upon closing of a respective outlet valve of the failing heart.

The apparatus can have a computer receiving input from the sensor and controlling the actuator with an output, the computer being programmed for each heartbeat (n) to:

6

- (a) evaluate cardiac output and work at the n beat;
- (b) compare the evaluated cardiac output and work at the n beat with a desired cardiac output to determine an amplification factor (A_F);
- (c) multiplying the amplification factor (A_F) by a weighting function ($W(t)$) as determined by an operator to generate a magnitude of a feedback loop;
- (d) evaluate ventricle wall shortening ($S_n(t)$) and compare the evaluated wall shortening with a desired wall shortening ($Des(t)$) to obtain a difference $Err_n(t) = Des(t) - S_n(t)$;
- (e) generate an expansion function $EXP_{n+1}(t) = EXP_n(t) + A_F * W(t) * Err_n(t)$; and
- (f) control expansion of the intraventricular chamber at a next beat (n+1) with the expansion function $EXP_{n+1}(t) = EXP_n(t) + A_F * W(t) * Err_n(t)$.

Advantageously the computer is a computer which controls the intraventricular chamber at the next beat (n+1) with the expansion function by regulating onset time of expansion and the function of expansion.

The amplification factor (A_F) is multiplied by a weighting factor ($W(t)$) at each beat where $0 \leq W(t) \leq 1$ and $0 \leq t \leq T$, and $t=0$ is the onset of expansion and $t=T$ is the end of expansion.

The computer can receive input from the sensor and can control the actuator with an output, the computer being programmed for each heartbeat (n) to:

- (a) evaluate cardiac output and work at the n beat;
- (b) compare the evaluated cardiac output and work at the n beat with a desired cardiac output and determine an amplification factor that will not cause wall stretch in part based upon additional inputs;
- (c) evaluate ventricle wall shortening ($S_n(t)$) at the n beat and providing the ventricle wall shortening as one of the additional inputs;
- (d) detect possible ventricle wall lengthening from the evaluation of the wall shortening in step (c) and providing therewith another of the additional inputs, and triggering an alarm upon ventricular wall lengthening
- (f) from the amplification factor and a desired profile of expansion, determine a time course of expansion of the intraventricular chamber; and
- (g) generate an expansion function representing the time course of expansion control of the intraventricular chamber at a next beat (n+1) with the expansion function.

The means for detecting a state of the outlet valve can include at least one of the following:

- means for measuring intraventricular and aortic pressure or a gradient between intraventricular and aortic pressure;
- a Doppler or an ultrasonic or electromagnetic flowmeter measuring ventricle outlet flow;
- ultrasound or electrical impedance means for measuring intraventricular volume;
- strain gauge means for measuring ventricle wall shortening; and
- means for detecting heart sounds.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

The above and other objects, features, and advantages will become more readily apparent from the following description, reference being made to the accompanying drawing in which:

7

FIG. 1 is a diagram illustrating the use of the ventricular-assist device in a left ventricle of a failing heart;

FIG. 2 is an apparatus as used in the feasibility study of the invention, applied to pigs;

FIG. 3 is a pressure/volume graph illustrating the pressure-volume loop of a failing heart and with the ventricular-assist device of the invention;

FIG. 4 is a diagram showing the time course of inflation and deflation of the intraventricular chamber;

FIG. 5 is a flow diagram of one algorithm for the automatic regulation of expansion of the intraventricular chamber based upon characteristics of ventricle wall shortening;

FIG. 6 is a similar diagram for a semiautomatic mode of operation;

FIG. 7 is a diagram explaining the operation of the invention;

FIG. 8 represents results from imposed volume changes of the intraventricular device;

FIG. 9 is a diagram illustrating the external work during normal and assisted beats; and

FIG. 10 is a set of diagrams illustrating ventricle pressure, aortic pressure, aortic flow and ventricle diameter during natural and assisted beats.

SPECIFIC DESCRIPTION

In FIG. 1 the left ventricle 10 of a failing heart has been shown and comprises the ventricle wall 11, the inlet for mitral valve 12 and the outlet or aortic valve 13. Within the ventricle cavity 14 an intraventricular chamber is provided in the form of a balloon 15 which can be expanded and contracted by the flow of physiological liquid, for example, in the direction of arrows 16 and 17 from actuator 18. The extraventricular chamber is represented at 19. The fluid moves back and forth from chamber 19 to chamber 15 as controlled by the actuator 18. Thus the VAD of the invention consists of two chambers, the ventricular chamber or balloon (IVC) and the extraventricular chamber 19. The device of the invention is not intended to replace the entire function of the failing heart but merely to add additional cardiac output, thereby increasing the low level natural cardiac output of around 2.5 liters per minute by up to, say, two liters per minute. An added stroke volume of less than 30 ml/beat is provided at a heart rate of about 70 per minute and hence the volume of the intraventricular chamber 15 can be less than 30 ml. The VAD improves the systolic function of the ventricle and hence the ability of the heart to eject fluid. The improved systolic function and the increase in the systolic pressure are mediated by changing the loading condition imposed on the ventricle wall.

The increase in the ejected volume results from an increase in the left ventricular LV pressure and the combined contribution of the intraventricular chamber. (IVC) expansion and the physiological heart shortening. This VAD improves the LV filling (diastolic function) by imposing rapid cardiac wall shortening during early relaxation, which causes rapid deactivation of the LV and increases the LV compliance.

During systole the device produces less than 1.6 watts of external work and the average (systole and diastole) power is less than 0.5 watts. Consequently, from heat and energy considerations, with reasonable electromechanical efficiency a device based on the suggested mode of operation can be implanted inside the thorax, and energized by an implanted battery or other prime mover.

8

To summarize, the main concepts are:

- (a) Insertion of an intraventricular chamber (IVC)/balloon, into the ventricle cavity.
- (b) Control of the appropriate timing of the device inflation and deflation.
- (c) Control of the appropriate volume and profile of inflation/deflation.
- (d) Perform the above (b) and (c) in such a way that it will not deteriorate the work of the ventricle during systole and will not increase its energy consumption.
- (e) Perform the above (b) and (c) so that most of the added external work will turn into work done on the blood.
- (f) Perform (b) and (c) in such a way that it will improve the ventricle compliance and coronary perfusion, during diastole.

To understand the mode of operation and the significance of the appropriate triggering, some brief summary of the mechanical function of the physiological heart is required.

Systolic Function

1. The external power generated by a normal heart, when the systolic pressure is 120 mm Hg, ejected volume is 70 ml, and systolic duration is 0.2 sec, is only 5.5 watts (during systole).

2. To increase the ejected volume by 20 ml against a systolic pressure of 120 mm Hg, during the systole—the needed power is only 1.6 watts.

3. Muscle shortening and left ventricle compression (as done by Direct Mechanical Ventricular Assistance) decreases the average force generated by the actin-myosin crossbridges (Xbs), the motor units of the muscle.

4. Left ventricle expansion during systole (eccentric work) deteriorates LV function, so does small vibrations.

5. The decrease in muscle shortening increases the time over which the Xbs are at a strong force-generating state (increases the duty cycle of the force-generating motors).

6. The energy consumption by the sarcomere (the muscle contractile element) increases with the increase in the shortening velocity, at high activation (free calcium level).

Diastolic Function

7. Significant number of failing hearts (more than 50% at old age)—suffer from diastolic failure, i.e. failure in filling the left ventricle chamber.

8. The decrease in the LV compliance at early diastole, the decrease in the early filling is partially attributed to a decrease in the rate of muscle relaxation (impaired calcium dissociation from the regulatory proteins).

9. Muscle shortening during the isovolumic relaxation period—causes rapid force decrease and deactivation (decreases the bound calcium) and increases muscle (ventricle) compliance.

10. An improvement in ventricle loading conditions, and particularly the preload (unloading) may cause long-term muscle remodeling and significant restoration of the normal function (e.g. LV remodeling after mitral valve replacement and after prolonged unloading by the ventricular-assist device).

Note that the above features of the physiological heart imply that the control of an intraventricular device cannot rely only on the electrical activity, aortic pressure or heart sound but should be based on ventricle mechanics, i.e. ventricle diameters/volume or wall strains and on the timing of aortic valve opening and closure.

This VAD is designed so that it will utilize the physiological features of the biological heart mechanics (specifically items #3, 4, 5, 9, 10—above).

1. The device consists of two chambers, an Intra-Ventricular (IVC) and extra-cardiac chamber. The volume of the intra-cardiac chamber is less than 30 ml.

2. This VAD improves systolic function and increases the external work done by the LV by changing the LV pressure-volume loop (FIG. 3), it increases:

(a) The pressure generated by the LV wall.

(b) The ejected volume.

3. The increase in the systolic pressure is achieved by imposing almost an isovolumic regime on the LV wall (phase BC) and decreasing the LV wall shortening.

4. The increase in the ejected volume results from:

to (a) An increase in the LV pressure.

(b) Combined contribution of the intraventricular chamber (IVC) expansion and the LV wall shortening.

5. The above is achieved by timing the IVC expansion after the opening of the aortic valve. Moreover, the maximum effect will be achieved if the rate of IVC expansion is maximal early in the ejection phase, when the ventricle flow is maximal (Note FIGS. 4 and 10).

6. The LA-VAD improves the LV diastolic function and LV filling by:

(a) Producing rapid emptying of the LV (phases CDA in FIG. 3) and decreasing the LV volume.

(b) Increasing the LV wall compliance, due to the imposed LV wall shortening during the early relaxation phase (phase CD).

7. The IVC deflation/compression should start after the closure of the aortic valve, but as early as possible during the isovolumetric relaxation phase.

8. The LV diameters, epicardial strains or ventricle volume are monitored in order to regulate the profile of the IVC expansion, to avoid ventricle stretching (eccentric work).

The average external power (P) needed in order to increase the cardiac output (ΔCO) by half a liter per minute while the systolic pressure (P_{SYS}) is about 120 mm Hg is only 0.14 watts of mechanic power. Since:

$$P=1/456 \cdot \Delta CO \cdot P_{SYS} \quad (\text{watts})$$

where P_{SYS} is measured in (mm Hg) and ΔCO in (liter/min).

Consequently, from heat and energy considerations, a device with reasonable electromechanical efficiency can be implanted intrathoracic, and energized by an implanted battery.

In FIG. 3, the pressure volume loop of the failing heart has been shown in thicker lines with the ventricular-assist device and with a thinner line without the ventricular-assist device. The loops represent the work done by the ventricle and there is an additional increase in the external work done on the blood when the assist device is working as represented by the broken line.

FIG. 4 shows the time course of inflation and deflation of the intraventricular chamber of the VAD. This diagram also shows the effects on left ventricle pressure, aortic pressure, left ventricle wall motion and the changes in intraventricular blood volume.

FIG. 2 shows the setup with respect to a heart in a feasibility study but is applicable to an embodiment applied to a failing heart with the exception that fewer sensors may be required. The heart is represented at 20 and the right atrium is labeled at RA, the right ventricle at RV and the left ventricle at LV. The left ventricle contains the VAD 21 which

is here expanded and contracted with a syringe pump 22 driven by the transmission 23 from a stepping motor 24 of a motor controller 25 operated by the computer 26, i.e. the motor-control computer. A computer 27 analysis the data from the sonomicrometers (ultrasound crystals) 28, pressure transducers 29 and flow meter 31. The position of the pump 22 is fed to the encoder input and represents the degree of expansion of the VAD. Data acquisition system 30 is used to sample the sensor and transducer inputs to the computer 1.

Thus possible algorithms for controlling the profile of expansion of the ventricular chamber have been shown in FIGS. 5 and 6. FIG. 5, in particular, represents a flow chart for an automatic mode of regulation of the intraventricular chamber expansion with the profile during expansion being based upon characteristics of the ventricle wall shortening.

FIG. 6 is a flow chart for regulating expansion where a profile is determined manually but in conjunction with continuous control so that the ventricle wall function will not deteriorate.

The overall algorithm for increasing the cardiac output is not based, therefore, merely on a control of ventricle cavity volume but on control of ventricle cavity pressure and the shape and rate of expansion and contraction of the IVC.

The device is designed to improve the ventricle wall capability to generate sustained elevated pressure. The intraventricular chamber expansion aims not just to push blood out of the ventricle but to control the pressure generated inside the ventricle cavity, which is maintained by the ventricle wall. To increase the ventricle ejected blood volume it is required to increase the pressure inside the ventricle cavity at any given impedance of the circulatory system, since the cardiac outflow is determined by the ventricle pressure and the peripheral circulatory impedance. The maximal pressure that the ventricle it wall can generate is obtained when the ventricle does not shorten. Ventricle wall shortening decreases the generated pressure (which relates mainly to the phenomena denoted as the force-velocity relationship). Therefore, the IVC expansion is used to diminish the ventricle wall shortening, which allows increase of the ventricle wall stresses and the generated ventricle pressure. Consequently, part of the volume expansion of the intraventricular chamber is used to compensate for the diminished ventricle wall shortening, while the rest is added to the ventricle outflow.

However, the IVC expansion is limited so that it will not cause ventricle wall stretching. Stretching the muscle before the electrical stimulation or during the contraction (eccentric work) damages the cytoskeleton of the muscle—and leads to cell death (apoptosis) which leads to gradual deterioration of the muscle ability to generate force and increases its resting force or stiffness. Consequently, inappropriate control of IVC expansion leads to reduction of the generated pressure during the systole and impaired filling of the ventricle during diastole.

To achieve the maximal generated pressure, the expansion of the intraventricular device is controlled so that ventricle shortening will be minimized. This can be done in real time, when the measurements of the ventricle wall motion are inversely fed back to the intraventricular device controller, or by beat-to-beat regulation (see FIGS. 5 and 6). In the beat-to-beat regulation the parameters of ventricle shortening are inversely fed into the IVC controller after multiplication by an amplification factor (A_v) (FIG. 5). This diminishes ventricle wall shortening. However, the exact effect cannot be predicted since the ventricle wall function is complex (nonlinear), time varying and spatially inhomogeneous). Therefore, the algorithm is based on suc-

cessive iterations that gradually decrease the ventricle wall shortening, but allow higher cavity pressure while the added outflow is provided by the IVC (FIG. 5). The obtained measured parameters during the next beat are fed (inversely and after amplification/attenuation) again and are used to correct the first approximated profile of the IVC expansion. After few iterations (less than 10, or 10 seconds from the starting to operation) the desired profile of IVC expansion is achieved.

This method allows continuous modification of the IVC function at almost real time, during its long-term operation, at various heart rate and physical activities (that change the loading condition imposed on the heart).

The beat-by-beat adaptive control is the preferred mode of operation (over the real time method) since it is fast enough (correction within a few beats) and it prevents high frequency oscillation. The real time method, where the IVC expansion is determined within a single beat carries the hazard of causing fluctuation in the rate of expansion which will deteriorate the ventricle wall function. (The ventricle wall is sensitive to oscillation/vibration in the loading conditions).

In most practical expected operations the IVC will not operate at maximal power, as defined above, but will only a partially diminish ventricular shortening. The aim is to add the minimal required external work that will allow substantial improvement of the quality of life. Note that normal cardiac output is about 3.5 liter/min/mm² while cardiac output of less than 1.8 liter/min/mm² is incompatible with life and causes organ hypo-perfusion and death. (An aortic balloon provides less than 0.5 liter/min—and provides enough support in most (85%) cases of the postoperative cardiogenic shock). Similarly, we provide that the device should give an additional 1 liter/min, i.e. about 10–15 ml per beat. It is not desired to work at full power since under this condition the energy consumption of the ventricle will be maximal (the maximal energy consumption of the heart is at isovolumic contraction) and also the energy consumption of the device will be increased. Therefore the exact magnitude of IVC expansion is determined by the desired cardiac output. The parameters of the IVC expansion that are under control are:

- a. Onset time of expansion.
- b. Rate of expansion (initial rate and late rate of expansion).
- c. Maximal volume.
- d. Timing the end of expansion.

Onset time of expansion: The onset time of expansion is defined by the time onset of significant ventricular wall shortening of the monitored portion of the ventricle wall. For a homogeneous ventricular wall—the onset time is determined by the opening of the ventricle outlet valve. For an inhomogeneous ventricle wall structure, as in a case of ventricle aneurysm (where part of the cardiac muscle has died and was replaced by a fibrotic tissue) the onset time of the inflation may be determined by the performance of the preserved myocardium (cardiac wall tissue). The ventricle contraction and pressure generation cause bulging out of the aneurysmatic (fibrotic) portion of the ventricle wall and shortening of the preserved myocardium. The preserved myocardium is doing work on the aneurysmatic wall, while the aortic valve is still closed and without ejecting blood of the heart. In this case the IVC can expand before the opening of the ventricle outlet valve in order to compensate for the dilatation and bulging of the aneurysm wall. To enable this, the onset time of expansion is determined by monitoring the shortening of the preserved functional region of ventricle (the region of interest) and some of the sensors of the device

are placed at the region of interest. (The sensors are described below). Therefore, the onset time may be determined by global parameters as the opening of the outlet valve and by regional parameters.

The rate of expansion and the time course of expansion may be determined explicitly by the algorithm defined in FIG. 5. However, there is some flexibility that allows modulation of the time course of expansion by making the amplification factor (A_F) a function of time ($A_F(t)$) and not a constant. The amplification factor (A_F) is multiplied at each iteration (beat) by the weighting function ($W(t)$) that is determined by the operator based on empirical observation (see below) and allows changing the magnitude of the feedback loop within the time of expansion. $0 \leq W(t) \leq 1$, where t varies between the time onset of expansion (0) and the end of expansion (T), $0 \leq t \leq T$. The default mode of operation is with constant weighting function ($W(t)=1$). However, the weighting function allows optimization of the IVC expansion based on the following idea: The rate of blood ejection from the normal and failing ventricle is maximal at the initial phase of the ejection phase, just immediately after the opening of the ventricle outlet valve. Consequently, the main contribution of the ventricle wall to the cardiac output is obtained at the early phase of ejection. The higher amplification factor at the early phase of expansion will diminish the contribution of the ventricle wall shortening to the cardiac output but will increase the cavity pressure. A higher amplification factor at the last phase of expansion allows the elongation of the duration of the ejection phase by allowing the ventricle wall to sustain pressure for a longer time. Hence, the weighting function allows regulation of:

- the contribution of the ventricle wall to the cardiac output;
- the maximal cavity pressure; and
- the duration of the ejection phase.

The higher the magnitude of the feedback coefficient at the early phase of expansion, the lower is the contribution of the ventricle wall shortening to the cardiac output.

Moreover, the weighting function may be used for weaning the patient from the device. Decreasing the magnitude of the feedback loop at the early phase of ejection, i.e. decreasing the weighting function at the early phase of IVC expansion ($W(t)=0$ as t approaches 0), increases the contribution of the ventricle wall shortening to the cardiac output. The weighting function allows modulation of the work of the failing heart and allows gradual adaptation of the failing heart to normal loading conditions. It is expected that there will be a gradual decrease in the failing heart diameter when the assist device is working. Therefore, it is expected that the device will allow gradual decrease in the heart diameter and gradual recovery of its ability to generate almost normal cardiac output. Hence, the device can be used as a “bridge to recovery”—and after several months, it will be possible to remove the device without the need for cardiac transplantation. In that case, the heart has to be gradually accommodated to the prevailing loading condition with the device and the assistance of the device should be gradually attenuated.

The volume of the expansion of the intraventricular chamber is increased until the desired cardiac output is reached or until another limiting maximum is achieved. That limiting maximum can be the beginning of stretch in the ventricular wall. The total volume of the balloon is fixed as has been stated previously.

The end of expansion of the intraventricular chamber can be determined by cessation of ventricle shortening at a monitored region or occlusion of the ventricle outlet valve. Both are determined by appropriate sensors.

The algorithm allows operator intervention. The algorithm of either FIG. 5 or FIG. 6 provides monitoring of at least one parameter of ventricle motion to prevent ventricular stretching during the expansion phase of the intraventricular chamber (IVC) and ventricular stretching is allowed only during the diastolic refilling phase, the prevention of wall stretching is implemented by the same algorithm that regulates IVC expansion (FIG. 5).

As soon as wall stretching is detected, the inverted function is added to the last function of the IVC expansion and is eliminated in successive beats. (see also FIGS. 5 and 7). The device works far from maximal power and thus far from the limits of ventricle wall motion where wall stretching may appear, so that some wall shortening will always remain. This ensures the safety and a reduced probability of causing damage to the ventricle wall.

In the algorithm of FIG. 6, an operator can determine the exact function of the expansion of the IVC. That function may be the exponential function or a ramp function or constant velocity or any other expansion function including polynomial functions. The operator, therefore, determines the profile but the magnitude is determined based upon beat-to-beat analysis of the ventricle wall shortening. If the IVC expansion does not cause ventricle wall stretching and there is still detectable ventricle wall shortening, then the amplification factor is greatly increased (on a beat-to-beat basis). The iteration is repeated until the desired cardiac output is reached or ventricle wall shortening diminishes to a point that a further increase in the size of the IVC might cause ventricle wall stretching.

Ventricle wall lengthening can trigger an alarm and the amplification factor (A_F) at the next beat is reduced to a provisional used value or by a certain percentage whereupon operation can continue without danger. The end of IVC expansion in this embodiment is determined by the earlier of a time set by the operator and closing of the ventricle outlet valve.

According to the invention the contracting phase of the IVC is controlled so that ventricle wall shortening is at a maximum while pressure is generated by the ventricle wall. Rapid wall shortening during pressure generation leads to rapid deactivation of the cardiac muscle and increased ventricle compliance. The IVC contraction expedites opening of the ventricle inlet valve, faster ventricle refilling and faster decompression of intramycocardial pressure (IMP) which improves coronary flow.

The parameters of the IVC contraction are: onset time of contraction, rate of contraction and total volume. The time onset of IVC contraction is triggered by the detection of the ventricle outlet valve closure, which reflects the end of ejection. Earlier contraction diminishes the cardiac output while contractions that occur later in the relaxation phase have less effect on the rate of wall relaxation (increase in ventricle compliance). This is done in real time based on the measurements previously described.

There are upper and lower limiting rates of the IVC contraction. The practical rate of contraction should be near the upper limiting rate so that the rate of IVC contraction should be effective in causing cardiac muscle deactivation.

The maximal rate of deactivation is achieved when the ventricle wall shortening is close to the maximal rate of cardiac muscle shortening. (The maximal rate of cardiac shortening is around 6 muscle-lengths per second, and is limited by the inherent properties of the cardiac motor units—the crossbridges). The maximal velocity of muscle shortening is reached when the muscle is unloaded (shortening against zero load).

A faster rate of shortening causes only muscle buckling. Hence, the simplest way to produce the rapid contraction is to expose the IVC to the near zero intra-thoracic pressure. The high ventricle cavity pressure (above 60 mm Hg) will compress the IVC without the need of additional external power supply (passive contraction). Active contraction is required only when there is significant resistance to flow of fluid (gas) from the intraventricular chamber to the extraventricular chamber due to a narrow connecting tubing system.

The lower rate of IVC contraction is limited by the duration of the diastolic period. The contraction should be terminated before the next cardiac beat. The lower rate is determined by the heart rate.

The total volume of contraction is controlled to be equal to the volume of expansion, so that the IVC works in a repeatable cyclic mode.

Note that no tight control of the profile of contraction is required, since there is no evidence that rapid shortening can damage the ventricle wall integrity.

Consequently, the profile of contraction can be as simple as possible, as a sigmoid function of time (acceleration, constant velocity of contraction, deceleration).

The detection of the time onset of expansion and contraction is done in real time (time response of 1 millisecond) by utilizing at least one of the following data acquisitions of cardiac mechanics, that allows determination of whether the ventricle outlet valve is open or closed via an apparatus as shown in FIG. 2:

- a. The intraventricular pressure and the aortic pressure, or the gradient between the two.
- b. The ventricle outlet flow, that can be measured by a flowmeter (as an ultrasonic or electromagnetic flowmeter) or by utilizing the Doppler effect.
- c. The intraventricular volume—by ultrasound or electrical impedance measurements (impedance catheter).
- d. The ventricle diameters, as for example by ultrasonic sonocrystals.
- e. Ventricle wall shortening—as by strain gages.
- f. Heart valve sounds—that reflects the opening and closure of the outlet valve. Note that the electrical activity of the myocardium (ECG) may also be used. However, it is not considered as a precise means for determining the precise time course of cardiac mechanics.

The detection of the time onset of expansion can precede the opening of the ventricle outlet valve when there is cardiac wall inhomogeneity (as in case of cardiac aneurysm—a scar tissue that may bulge out during the systole). In that case, the IVC function can be optimized based on the mechanical function of the preserved functional ventricle wall (myocardium). Consequently, the timing and the profile of contraction are determined also based on regional mechanical parameters, as the ventricle diameters or distances between anatomical points (markers) on the ventricle wall, for example the distances between ultrasonic sonocrystals, or local measurements of ventricle wall shortening—as by strain gages.

The IVC may be filled by fluid or gas, but it is recommended to use a physiological solution. It is possible to use physiological solutions since the amount of fluid is small (less than 100 ml in both intraventricular and extraventricular chambers) and the kinetic energy spent for the fluid flow is relatively small. The device is implanted near the heart, so that the intra and extra-ventricle chambers are in close proximity (several cm), unlike the pneumatic systems (intra-

aortic balloon, pneumatic assist devices). The mechanical time delays are in the order of milliseconds. An advantage of using physiological solutions is safety: leakage of physiological solution from the IVC causes no harm to the patient (in contrast to leakage of gas into the blood in the other pneumatic devices (aortic balloon, pneumatic VAD)). Another advantage lies in smoothing the balloon expansion and contraction profiles. The mass and the viscosity of the fluid (unlike gas) damps the high velocity oscillations of the system. Motion oscillations are very dangerous since volume oscillation (vibration) deteriorates ventricle wall capability to generate pressure.

The computer-controlled pump connected to the intraventricular chamber can be a simple syringe type used, where the position of the piston of the syringe is computer-controlled or by a computer-controlled bellows (pneumatic or hydraulic) or a flexible diaphragm.

The drive motor for the pump motor may be of various types, but should be able to allow high speed of operation (in the order of linear motion of 400 mm/sec), and should have low energy consumption and high efficiency, to reduce the heat dissipation and to allow implantation. The motor can be any electrical motor, e.g. a direct-current linear motor or voice coil. The motor can also be a transplanted heart, from human or animal source (pig). The advantage of this mode of heart transplantation, where the implanted heart is used as the motor that assists the natural failing heart, and does not replace it, are that the motor is very efficient and economical and there is no need for power supply (except for the control and excitation units), the natural heart is not taken out, and will always remain in place, eliminating the problem of rejection of the implanted heart, the operation procedure is simpler compared to regular heart transplantation).

The extra-ventricular chamber is inserted into the implanted heart through the inlet or outlet valve orifices of the implanted heart. The coronary circulation of the implanted heart is connoted to one of the patient's arteries and the right auricle (to which the myocardial veins are drained) is connected to one of the patient's veins. The system can be repeated in case of need (rejection), compared to the regular heart transplantation.

The actuator can also be a patient's own skeletal muscle that is wrapped around the extraventricular chamber.

The intraventricular chamber may be of various types and shapes. It may be an elastic balloon that expands and stretches upon inflation or a compressive balloon that collapses upon deflation while the surface of the balloon is constant during expansion and contraction (similar to the intra-aortic balloon). It may contain one element or several elements in order to resemble the shape of the ventricle cavity and not to interfere with the tissue structures inside the ventricle cavity (trabeculae-muscle fibers or chordae tendineae that connect the valve leaflets to the papillary muscle). Note however, that the issue of the shape of the IVC is of minor importance, since the volume of the failing heart is in the order of 200–300 ml and even greater, while the maximal practical volume of the balloon is about 30 ml, so that there is enough space for the IVC to float inside the ventricle cavity.

Major Advantages of the Invention:

1. It is based on the physiological intracellular control of contraction, and allows optimization of the physiological heart function. The residual mechanical activity of the heart is utilized, so that the required additional external work is minimized (i.e. smaller device, smaller energy consumption).

2. It generates smaller forces (about tenths of needed forces in analogue devices as direct mechanical ventricular

actuation) due to the smaller surface of the intraventricular chamber (i.e. smaller device, smaller energy consumption).

3. It improves both the systolic and diastolic function of the failing heart.

4. No need for artificial valves since it utilizes the biological valves (less thromboembolic complications).

5. It has a small surface area in contact with blood, and the blood is not propelled through a pump (less thromboembolic complications).

The results of the method of the invention are:

1. Increase in the cardiac output—due to the combined effect of IVC expansion and cardiac wall shortening.

2. Increase in the aortic pressure—mainly since the device reduces cardiac shortening and the accompanied decreases in the ability of the physiological heart to generate pressure.

3. Decrease in the end-diastolic volume—due to the improved cardiac output and decreasing the preload.

4. Decrease in the energy consumption of the heart and increase in cardiac efficiency, due to the decrease in the end-diastolic volume and the increase in the generated external work (including the shortening during the diastole), shown in FIG. 4.

5. Slow remodeling of the ventricle geometry and gradual decrease in the ventricle size due to the decrease in the end-diastolic volume and the decrease in energy consumption. This may provide the basis for using the device as a bridge to recovery and not only as a bridge to transplantation. However, this can be only verified clinically.

The IVC is implanted into the ventricle cavity through the ventricle wall, after exposing the ventricle by left thoracotomy. The device is introduced through the ventricle apex, when the heart failure is due to dilate cardiomyopathy or other diseases that cause homogeneous decrease in the left ventricle shortening. If there is segmented inhomogeneity, other locations may be considered, also in combination with aneurismectomy or partial ventriculectomy of the malfunctioning segment. In general, the IVC can be implanted into the left ventricle at any site of the wall that allows easy access and no interference with papillary muscle or ventricle valve apparatus or the cardiac circulatory or conductive systems. Hence, the surgery procedure is almost minimally invasive, and is widely used at the clinics. Also, the implantation of the device through the apex is not unacceptable. Most of the cannulas that are used for draining the ventricle are introduced through the apex.

A typical validation setup is shown in FIG. 2. An example of application of the invention to a pig model is given below.

The anesthesia of the pigs is maintained by Fentanyl (Bearyl) (10 mgr/kg/hour) with Pancuronium (0.2 mg/Kg/hour). Two millars transducers (pressure transducers) are used, one is inserted into the LV cavity and the second is placed in the aortic arch. For feasibility studies, the transducers are inserted percutaneously through major arteries. However, the final device will include an attached pressure gauge on the IVC.

During the studies the heart was exposed by mid-line sternotomy and pericardiectomy. However, the final device will be implanted by left thoracotomy that will only expose the ventricle apex, and will be introduced into the ventricle cavity by minimal invasive procedure.

The intraventricular chamber (IVC) is implanted into the left ventricle cavity via the apex, and is connected via an 8 mm tube (in diameter) to the extra ventricular chamber or to the syringe (FIG. 2) during the feasibility study. The intraventricular chamber (IVC) is made of silicon during the animal experiment studies, but is made of blood biocompatible materials (as polyurethane in the intra-aortic balloon) in the device for human application.

The piston of the syringe is held by an external motor. The motor (for the feasibility study, a Pacific scientific step-motor and controller are used) allows imposition of volume changes in the intraventricular chamber (IVC). The profile of the IVC volume changes, i.e. the piston displacement (rate of inflation and deflation, duration, maximal volume) are determined by the programmable motor. These parameters are entered to the motor controller between consecutive beats. Hence the computer-controlled system allows imposition of different volume changes and various profiles of volume changes. In contrast, the onset time of inflation and deflation are determined in real time, by a real time program (LabView is currently used during the 100 feasibility study). The timing of the imposed volume changes is synchronized with the ejection phase of contraction (as shown in FIG. 4). FIG. 8 presents the effect of the controlled IVC volume changes (second row) on the cardiac outflow, i.e. the rate of blood ejection into the aorta (aortic flow) and the generate pressure (top row). The effect of the device is shown both for single beat intervention, where the IVC was activated only during one cycle to test whether it disturbs the normal ventricle function, and for prolonged and continuous operation. No real time feedback loops are used in order to avoid vibration. However, the profile of the volume changes is continuously evaluated based on the obtained pressure, flow and left ventricle diameter changes. The parameters of the volume changes (velocity, acceleration) are under continuous adaptive control.

An occluder 32 (FIG. 2) is placed around the ascending aorta only during the feasibility study. This will allow evaluation of cardiac performance, the maximal pressure that can be generated by the heart.

The LV diameters are measured by sonomicrometers 28 (FIG. 2) (Triton Tech. Inc. model 200-1000), implanted into the LV wall. The sonomicrometer is used to measure precisely the ventricle diameter during the feasibility study. The sonomicrometers create an orthogonal three-dimensional grid (anterior-posterior, septum-lateral and apex base) that will be used for the evaluation of the LV volume. The final device will include conductance electrodes on the IVC, which will allow the measurement of the ventricle volume. This parameter provides additional important information that allows verification that no stretch is imposed on the ventricle wall ("eccentric work").

A flowmeter 31 (FIG. 2) is placed around the aortic arch to record the aortic flow in order to quantify the effect of the device on the cardiac output and for monitoring the onset and offset time of ejection.

The onset of the ejection phase and the closure of the aortic valve were detected during feasibility studies:

1. From the analysis of the relationship between the intraventricular pressure and the aortic pressure.
2. From the left ventricle diameter changes, measured by the sonocrystals or the conductance catheter.
3. From aortic flow and from monitoring the heart sound (less likely).

All of these measurements add further information for the precise determination of the trigger timing, during the feasibility study. However, only one of these methods is sufficient for the final device. The results presented here (FIGS. 8-10) are based on a trigger signal, which is derived from a simple subtraction of the ventricle pressure from the aortic pressure. In the final device these sensors; pressure transducer, sonomicrometer (distance), Doppler measurement (flow) and conductance (volume) will be attached to the IVC.

Six experimental studies have been performed using 3-months old pigs (body weight of about 32 Kg) to validate

the suggested method and the results are satisfactory. Note the marked increase in the peak aortic flow and the ventricle and aortic pressure (FIG. 8), both for a single beat mode of operation and during continuous mode of operation. Although we have used only small volume changes, of 8 ml, a significant increase in the cardiac output is observed. The peak aortic flow increases by approximately 30 percent and the stroke volume increased by 6 ml per beat, i.e. by more than half a liter per minute for a pig with cardiac output of 2.5 l/min.

Moreover, our recent study with failing pig heart has demonstrated an even stronger effect and an increase in the cardiac output of the failing heart from 1.5 to 2.3 l/min (about 50%) and almost to the normal cardiac output ranges.

FIG. 9 represents the work done by the heart during normal (blue) and assisted (red) beats. The area inside the pressure-volume loops present the generated external work. Note the increase in the peak systole pressure during the assisted beat (154 vs. 137 mm Hg), and the increase in the ejected volume (35 ml vs 30). This increase in the external work is due to the added work done by the assist device (items 3 Section 3.3).

The effect of the suggested device on cardiac hemodynamic is presented also in FIG. 10 where the measurement during assisted circulation was overlaid on the measurements during the normal contractions. Note the significant increase in the aortic flow (second trace) and the increase in the aortic pressure.

I claim:

1. A ventricular assist method which comprises the steps of:

- (a) inserting into at least one failing ventricular cavity of a failing heart through a wall thereof a respective expandable intraventricular chamber;
- (b) in cadence with normal functioning of said failing heart, effecting expansion of said intraventricular chamber with each heart beat and commencing only after opening of an outlet valve of the respective ventricular cavity of the failing heart or only after a detected shortening of a monitored region of a wall of the respective ventricular cavity of the failing heart and continuing during an ejection phase of the respective ventricular cavity, thereby augmenting ejection volume from the respective ventricular cavity by up a maximum volume of the intraventricular chamber per systolic phase;
- (c) monitoring ventricular ejection or a ventricular wall region for shortening and controlling a course of expansion of each said intraventricular chamber in step (b) to reduce a shortening and at the same time to prevent stretching of a respective monitored ventricular wall region of the failing heart by comparison with ventricular wall shortening prior to insertion of the respective intraventricular chamber; and
- (d) depressurizing and contracting each said intraventricular chamber immediately upon closing of a respective said outlet valve of the failing heart.

2. The method defined in claim 1, further comprising the steps of:

- measuring parameters of ventricular wall motion during systole and the expansion of a respective intraventricular chamber in step (b) and parameters of global cardiac function; and
- applying and controlling a profile of the expanding intraventricular chamber in a course of expansion thereof to decrease the measured ventricular wall motion thereby

19

obtaining an increase in pressure within the respective ventricular cavity and an increase in the cardiac output.

3. The method defined in claim 1, further comprising the steps of:

monitoring at least one parameter of ventricular wall shortening and at least one parameter of ventricular output during systole; and

in response to measurement of said parameters of ventricle wall shortening and ventricular output and selectively either in real time or by beat-by-beat computation, determining a desired shape of each said intraventricular chamber during expansion thereof; and controlling the shape and a rate of expansion and a rate of contraction of the respective intraventricular chamber during step (b) to correspond to said desired shape.

4. The method defined in claim 3 wherein said ventricular diameter is measured as a measurement of ventricle wall shortening or as a measurement of ventricular volume change.

5. The method defined in claim 3 wherein ventricular volume is measured as a measurement of ventricle wall shortening or as a measurement of ventricular output.

6. The method defined in claim 3 wherein said parameter is ventricular wall strain and is measured as a measurement of ventricle wall shortening.

7. The method defined in claim 3 wherein said parameter is ventricular flow and is measured as a measurement of ventricle wall shortening.

8. The method defined in claim 3 wherein each said intraventricular chamber is a balloon and the expansion of each said intraventricular chamber is effected by fluid expansion of the respective balloon with a physiological solution.

9. The method defined in claim 8 wherein a said balloon is implanted into the failing ventricle cavity at the apex thereof or at another site of a respective wall affording access without interference with papillary muscle and ventricle valve apparatus or cardiac circulatory or conductive systems.

10. A ventricular assist apparatus comprising:

an expandable intraventricular chamber insertable into a ventricular cavity of a failing heart through a wall thereof;

means including a computer-controlled actuator connected to said intraventricular chamber for effecting expansion and contraction of said intraventricular chamber in cadence with normal functioning of said failing heart and commencing only after opening of an outlet valve of the respective ventricular cavity of the failing heart or only after a detected shortening of a monitored region of a wall of the respective ventricular cavity of the failing heart and continuing during an ejection phase of the respective ventricular cavity, thereby augmenting ejection volume from the respective ventricular cavity by up to a maximum volume of the intraventricular chamber per systolic phase; and

at least one sensor for monitoring wall shortening of said failing ventricle, said sensor being connected to said computer-controlled actuator and controlling a course of expansion of said intraventricular chamber.

11. The apparatus defined in claim 10 wherein said means including said computer-controlled actuator includes means for monitoring parameters of ventricle wall shortening and cardiac output, and means for correcting an expansion function of said intraventricular chamber based upon a difference between desired and monitored cardiac output using a predetermined feedback amplification factor.

20

12. The apparatus defined in claim 10, further comprising a computer receiving input from said sensor and connected to said actuator, said computer controlling said actuator with an output, said computer being programmed for each heart-beat (n) to:

(a) evaluate cardiac output and work at the n beat;

(b) compare the evaluated cardiac output and work at the n beat with a desired cardiac output to determine an amplification factor (A_F) constituting a gain of a feedback loop which determines a rate at which a function of intraventricular chamber expansion will be corrected to achieve a desired cardiac output;

(c) multiply the amplification factor (A_F) by a predetermined weighting function ($W(t)$) to enable an operator to determine a magnitude of feedback;

(d) evaluate ventricle wall shortening ($S_n(t)$) and compare the evaluated wall shortening with a desired wall shortening ($Des(t)$) to obtain an incremental correction profile $Err_n(t) = Des(t) - S_n(t)$;

(d) generate an expansion function $EXP_{n+1}(t) = EXP_n(t) + A_F * W(t) * Err_n(t)$; and

(e) control expansion of the intraventricular chamber at a next beat (n+1) with said expansion function $EXP_{n+1}(t) = EXP_n(t) + A_F * W(t) * Err_n(t)$.

13. The apparatus defined in claim 12 wherein said computer is an implantable computer which controls the intraventricular chamber at the next beat (n+1) with a predetermined expansion/contraction function by regulating onset time of expansion/contraction and a function of expansion, the expansion/contraction function being calculated between heartbeats before an onset of a next beat, the apparatus including means for detecting the onset time in real time.

14. The apparatus defined in claim 12 wherein said weighting factor ($W(t)$) is a function of time determined by said operator where $0 \leq W(t) \leq 1$ when $0 \leq t \leq T$, and $t=0$ is the onset of expansion and $t=T$ is the end of expansion.

15. The apparatus defined in claim 10, further comprising a computer receiving input from said sensor and connected to said actuator, said computer controlling said actuator with an output, said computer being programmed for each heart-beat (n) to:

(a) evaluate cardiac output and work at the n beat;

(b) compare the evaluated cardiac output and work at the n beat with a desired cardiac output and determine an amplification factor that will not cause wall stretch in part based upon additional inputs;

(c) evaluate ventricle wall shortening ($S_n(t)$) at said n beat and providing the ventricle wall shortening as one of said additional inputs;

(d) detect possible ventricle wall lengthening from the evaluation of the wall shortening in step (c) and providing therewith another of said additional inputs, and triggering an alarm upon ventricular wall lengthening

(f) from the amplification factor and a desired profile of expansion, determine a time course of expansion of the intraventricular chamber; and

(g) generate an expansion function representing the time course of expansion control expansion of the intraventricular chamber at a next beat (n+1) with said expansion function.

16. The apparatus defined in claim 10, further comprising a computer connected to said actuator and wherein said computer actuator is programmed to initiate expansion of said intraventricular chamber upon detection of an outlet

21

valve opening or significant shortening of the monitored ventricle wall in real time.

17. The apparatus defined in claim 10 wherein said computer-controlled actuator is programmed to initiate contraction of said intraventricular chamber upon detection of an outlet valve closure in real time.

18. The apparatus defined in claim 17 wherein said computer-controlled actuator is programmed to connect said intraventricular chamber to intrathoracic pressure and said computer-controlled actuator includes a compressible extraventricular chamber and connection tubing between said

19. The apparatus defined in claim 10, further comprising means for detecting opening and closure of said outlet valve and including at least one of the following:

means for measuring intraventricular and aortic pressure or a gradient between intraventricular and aortic pressure;

a Doppler or an ultrasonic or electromagnetic flowmeter measuring ventricle outlet flow;

ultrasound or electrical impedance means for measuring intraventricular volume;

strain gauge means for measuring ventricle wall shortening; and

means for detecting heart sounds.

20. The apparatus defined in claim 10, further comprising means for monitoring timing and profile of intraventricular

22

chamber expansion based on a detection of regional ventricle wall motion, to optimize the apparatus based on a preserved measured functional region of the ventricle wall, said means for monitoring including at least one of the following:

means for measuring ventricle diameters or distances between anatomical points on the ventricle wall; and

means for measuring local changes in strain in the ventricle wall.

21. The apparatus defined in claim 10 wherein said actuator is selected from the group which consists of a syringe pump, a bellows or a flexible membrane, and an actuator motor operating said actuator.

22. The apparatus defined in claim 21 wherein said actuator motor is selected from the group which consists of an electric motor and a contractile motor.

23. The apparatus defined in claim 22, further comprising a computer connected to said actuator and said at least one sensor on said intraventricular chamber for measuring a volume thereof and an additional sensor on said intraventricular chamber for measuring ventricle pressure, said sensors being connected to said computer.

24. The apparatus defined in claim 10, wherein said sensor includes at least one sonomicrometer adopted to be attached to or implanted in said ventricle wall.

* * * * *